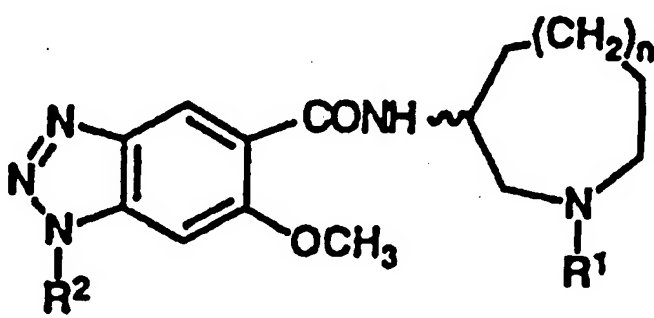


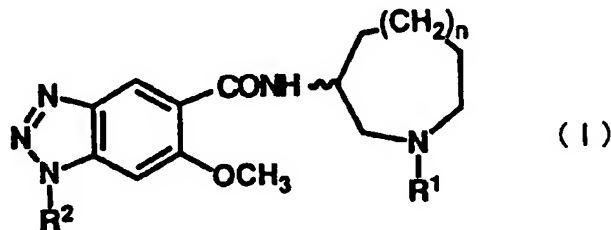


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 403/12, A61K 31/55, 31/41	A1	(11) 国際公開番号 WO96/16059 (43) 国際公開日 1996年5月30日(30.05.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP95/02310 (22) 国際出願日 1995年11月13日(13.11.95) (30) 優先権データ 特願平6/312673 1994年11月21日(21.11.94) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大日本製薬株式会社 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 賀登志朗(KATO, Shiro)(JP/JP) 〒593 大阪府堺市家原寺町2丁目6番18号 Osaka, (JP) 広川美穂(HIROKAWA, Yoshimi)(JP/JP) 〒630-02 奈良県生駒市緑ヶ丘2266-47 Nara, (JP) 山崎 宏(YAMAZAKI, Hiroshi)(JP/JP) 〒571 大阪府門真市新橋町21番18号 Osaka, (JP) 森江俊哉(MORIE, Toshiya)(JP/JP) 〒580 大阪府松原市東新町1丁目34番9号 Osaka, (JP) 吉田直之(YOSHIDA, Naoyuki)(JP/JP) 〒590-01 大阪府堺市御池台2丁目6番15-207号 Osaka, (JP)		(74) 代理人 弁理士 小田島平吉, 外(ODAJIMA, Heikichi et al.) 〒107 東京都港区赤坂1丁目9番15号 日本自転車会館 小田島特許事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, KE, KG, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(KE, LS, MW, SD, SZ, UG). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : 6-METHOXY-1H-BENZOTRIAZOLE-5-CARBOXAMIDE DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME (54) 発明の名称 6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体、その製造方法及びそれを含有する医薬組成物 <div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: right;">(I)</p>		

(57) 要約

下記式 (1)、



[式中、 R^1 はエチル基又はシクロプロピルメチル基を表し、
 R^2 は水素原子、メチル基又はエチル基を表し、
 n は 1、2 又は 3 を表し、
 波線 (～) はそれが結合している炭素原子の立体配置がラセミ体 (RS)、又は
 光学活性体 (R 又は S) であることを表す。]

で表される 6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導
 体又はその薬理学的に許容される酸付加塩、その製造方法、及び式 (1) の化合
 物又はその薬理学的に許容される酸付加塩を含有する医薬組成物、並びに新規中
 間体。

本発明の化合物は、優れた制吐作用と消化管機能亢進作用を併有し、かつ中枢
 抑制作用が弱いので、消化管機能改善薬として各種の疾患、治療等に伴う種々の
 消化器機能異常の治療及び予防に用いることができる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GB	ガボン	MC	モナコ	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GG	ギリシャ	MD	モルドバ	SI	スロベニア
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MA	マラウイ	SZ	ス威士ランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トーゴ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モロッコ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MW	モザンビーク	TR	トルコ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボワール	KR	韓国	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KZ	カザフスタン	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CN	中国	LI	リヒテンシュタイン	NO	ノルウェー	US	米国
CZ	チェコ共和国			NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ			PL	ポーランド	VN	ベトナム

明 細 書

6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体、その製造方法及びそれを含有する医薬組成物

5

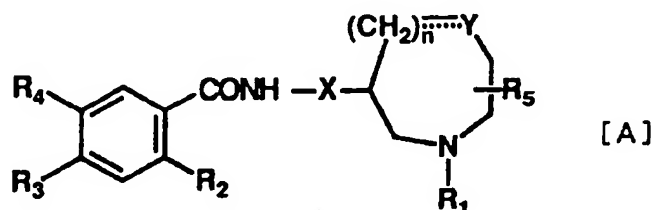
技術分野

本発明は、優れた制吐作用と消化管機能亢進作用の併有及び弱い中枢抑制作用によって特徴づけられる、新規な6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体、さらに詳しくはアミド部分(-CONH-)の窒素原子が7、8又は9員環の1-置換-アザシクロアルカン-3-イル基で置換された6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体、その製造方法及びそれを含有する医薬組成物並びに新規中間体に関する。

背景技術

15 特開平2-104572号公報には、下記式[A]で表される化合物が消化管機能亢進作用を有し、制吐剤あるいは消化管機能亢進剤として有用であると記載されている。

20



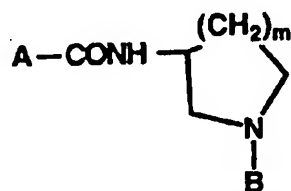
〔式中、R₁は低級アルキル基又は非置換もしくは置換基を有するアリール（低級）アルキル基を意味し、R₂はヒドロキシ基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基又は置換基を有するアルコキシ基（該置換基はハロゲン原子、ヒドロキシ基又はオキソ基である）を意味し、R₃はアミノ基、ジ置換アミノ基又はアシルアミノ基を意味し、R₄はハロゲン原子を意味するか、或いはR₃及びR₄が一緒になって-NH-N=N-を形成してもよく、R₅は

水素原子又は低級アルキル基を意味し、Xは単結合又は低級アルキレン基を意味し、Yは単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 又は $-\text{NR}_0-$ で表される基を意味し、ここにおいて R_0 は低級アルキル基又は非置換もしくは置換基を有するアリール（低級）アルキル基を意味するか、あるいは R_1 と一緒にエチレン基を形成していてもよく、nは0又は1を意味し、破線はYが $-\text{CH}_2-$ でnが0であるときは場合により存在する二重結合を意味する。但し、(i) Yが $-\text{NR}_0-$ 又は単結合であるとき、nは0を意味し、(ii) Yが $-\text{O}-$ であるとき、nは1を意味し、(iii) Yが単結合又は $-\text{CH}_2-$ であり、nが0であるとき、 R_1 は非置換もしくは置換基を有するアリール（低級）アルキル基を意味し、(iv) nが0であるとき、Xは低級アルキレン基を意味する。

しかし上記公開公報には、後記式(I)で表される1H-ベンゾトリアゾール骨格と、窒素含有7員-、8員-又は9員-脂肪族環とを合わせ持つ本発明の化合物、殊に光学活性体及びそれらの薬理作用については何ら具体的に開示されていない。

特開昭52-83737号公報には、下記式[B]で表される化合物が強力な条件回避抑制作用、アポモルヒネ常同行動抑制作用及びメタンフェタミン常同行動抑制作用を有し、中枢抑制薬、殊に抗精神病薬として有用であると開示されている。

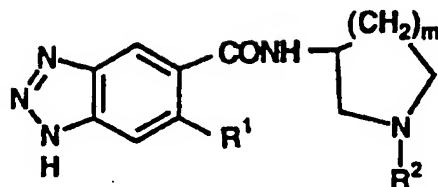
20



[B]

(式中、 $\text{A}-\text{CO}$ は4-アミノ-5-クロル-2-メトキシベンゾイル基、5-エチルスルホニル-2-メトキシベンゾイル基又は2-メトキシ-4, 5-アジミドベンゾイル基を、Bはアリル基(allyl 基)又は置換基を有し若しくは有しないベンジル基を、またmは1又は2を意味する。)

また、特開昭52-100473 号公報には下記式(C)、



[C]

5

(式中、 R^1 は低級アルコキシ基を、 R^2 は置換基を有し若しくは有しないベンジル基を、または m は 1 又は 2 を意味する。)

の化合物が開示されている。

- 10 しかし、これらの式〔B〕及び〔C〕で表される化合物は、アミド部分(—CONH—)に結合する環が5員環又は6員環であり、かつその環構成窒素原子がアリル基又はベンジル基で置換されていることにおいて、本発明の後記式(I)を有する化合物とは構造が相違し、しかもその薬理作用も本発明の化合物の薬理作用とは全く異なる。

- 15 また、従来4-アミノ-5-クロロ-N-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-2-メトキシベンズアミド〔一般名 メトクロプラミド；例えばMerck Index, 第11版, 6063 (1989) 参照〕は、制吐作用と消化管機能亢進作用を併有するので、古くから消化管機能改善薬として各種の消化器系疾患或いは治療に伴う種々の消化器機能異常の治療及び予防に使用されている。しかしながら、メトクロプラミドは副作用としてドーパミンD₂受容体拮抗作用に基づく中枢抑制作用が認められるため、临床上使いづらい面がある。社会生活の複雑化、高齢化社会の到来等により消化器系不定愁訴に苦しむ患者が増加してきているので、中枢抑制作用が弱く、かつ優れた制吐作用と消化管機能亢進作用を併有する化合物の開発が望まれている。

25

発明の開示

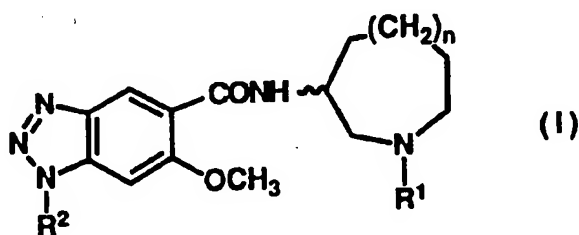
本発明者らは、鋭意研究を重ねた結果、アミド部分(—CONH—)の窒素原子が7、8又は9員環の1-置換-アザシクロアルカン-3-イル基で置換された6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体、殊に

立体配置がRである(R)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体は優れた制吐作用と消化管機能亢進作用を併有するにもかかわらず、意外にも中枢抑制作用が弱いことを見だし、本発明を完成した。

5 本発明は、優れた制吐作用と消化管機能亢進作用を併有する新規な6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体、殊に立体配置がRである(R)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体を提供することを目的とする。また、本発明は、該化合物の製造方法を提供することを目的とする。さらに、本発明は、該化合物を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。さらに、本発明は、該化合物を製造するのに使用する
10 ことができる新規中間体を提供することを目的とする。これらの目的及び他の目的及び利点は、当業者にとって以下に示す記載から明らかであろう。

本発明によれば、下記式(1)で表される6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体及びその薬理学的に許容される酸付加塩並びにそれを含有する医薬組成物が提供される。

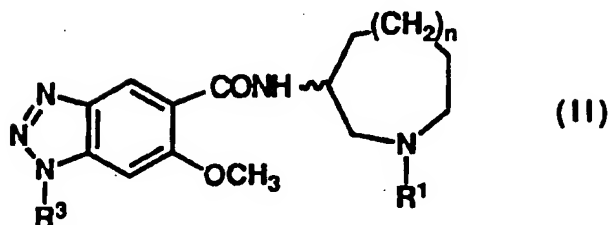
15



20

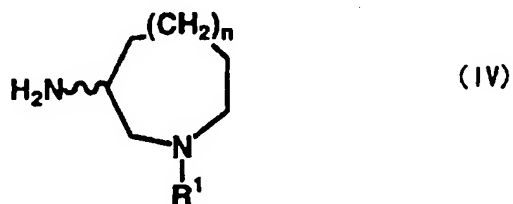
(式中、R¹ はエチル基又はシクロプロピルメチル基を表し、
R² は水素原子、メチル基又はエチル基を表し、
n は1、2又は3を表し、波線(〜)はそれが結合している炭素原子の立体配置がRS(ラセミ体)又は光学活性体であるR又はSであることを表す。)

25 本発明はまた、式(1)において、R² が水素原子である化合物を製造するための中間体として有用な式(II)の化合物及びその酸付加塩を提供するものである。



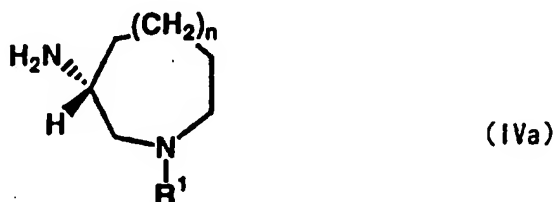
(式中、 R^3 はアミノ基の保護基を表し、 R^1 、 n 及び波線は前記式 (I) におけると同じものを表す。)

さらに本発明は、式 (I) の本発明の化合物を製造するのに使用することがで
 10 きる下記式 (IV) で表される中間体、



(式中、 R^1 、 n 及び波線は前記式 (I) におけると同じものを表す。)

及びその酸付加塩、殊に前記 (I) において、立体配置が R である化合物を製造
 するための中間体として有用な式 (IVa) の化合物及びその酸付加塩を提供するも
 20 のである。



(式中、 R^1 及び n は前記式 (I) におけるものと同じものを表す。)

式 (I) の化合物の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、
 臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の人体に無害の無機酸塩、

及び例えばシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩等の人体に無害の有機酸塩が挙げられる。式(Ⅰ)の化合物及びその酸付加塩は水和物又は溶媒和物として存在することもあるので、これらの水和物及び溶媒和物も本発明に包含される。

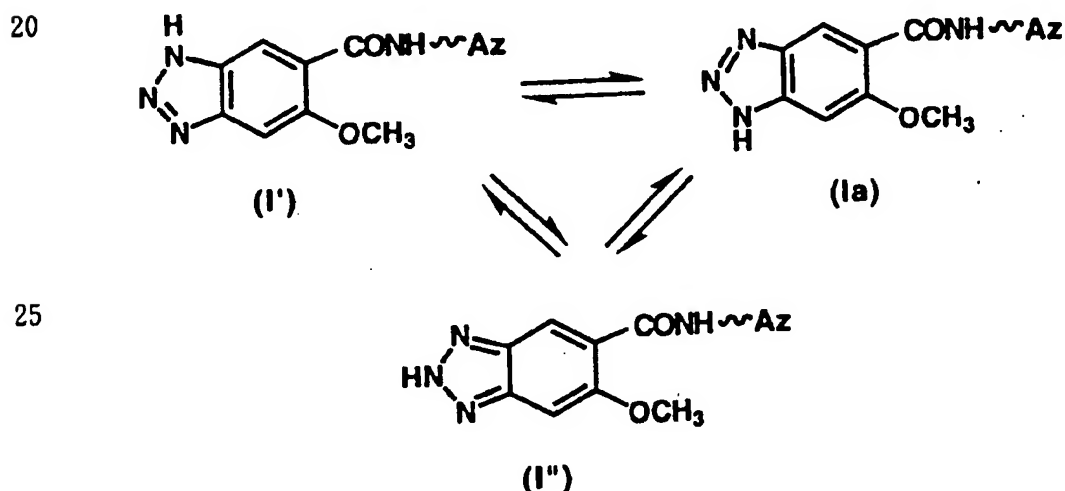
- 5 具体的には、例えば1/4水和物、1/2水和物、1水和物、3/2フマル酸塩・1/4水和物、3/2フマル酸塩・1/2水和物、2フマル酸塩・1/2水和物等が挙げられる。

本発明の中間体である式(Ⅱ)及び式(Ⅳ)又は(Ⅳa)の化合物の酸付加塩としては、例えば上記で述べた薬理的に許容される酸付加塩が挙げられる。式

- 10 (Ⅱ)及び式(Ⅳ)又は(Ⅳa)の化合物並びにその酸付加塩は水和物又は溶媒和物として存在することもあるので、これらの水和物及び溶媒和物も本発明に包含される。

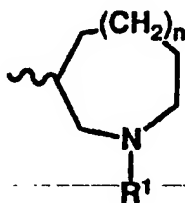
式(Ⅰ)の化合物及びその酸付加塩が結晶として得られるときには、数種の結晶多形が存在する場合があるので、これらの結晶多形も本発明に包含される。

- 15 式(Ⅰ)においてR²が水素原子である化合物は、6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール部分において、下記式(Ⅰ')又は式(Ⅰ'')で表される互変異性体の形で存在しているものと考えられる。従って、これらの互変異性体もまた本発明の化合物に包含される。



(式中、A₂は下記式〔D〕で表される基を表す。

5



〔D〕

(式中、R¹、n及び波線は前掲に同じものを表す。))

式(1)において、R²が水素原子である本発明の化合物の構造は式(1a)
10 で表し、化学名もそれに基づいて命名することにする。

なお、式(1)において、R²がメチル基又はエチル基である化合物には上記
のような互変異性は存在しない。

本明細書においては、「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素
を意味する。「アルキル基」の具体例として、メチル、エチル、プロピル、イソ
15 プロピルが挙げられる。「アルコキシ基」の具体例として、メトキシ、エトキシ、
プロポキシ、イソプロポキシが挙げられる。「低級アルカノイル基」の具体例と
して、アセチル、プロピオニルが挙げられる。「低級アルコキシカルボニル基」
具体例として、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルが挙げられる。「置換
20 されていてよいベンジル基」としては、上述のハロゲン原子、C₁～C₃のアル
キル基及びC₁～C₃のアルコキシ基の1個又は2個でフェニル部分が置換さ
れていてもよいベンジル基が好ましく、例えばベンジル、2-、3-又は4-クロ
ロベンジル、3-ブロモベンジル、4-フルオロベンジル、2、4-又は3、
4-ジクロロベンジル、4-メチルベンジル、2-、3-又は4-メトキシベン
ジル等が挙げられる。「置換されていてよいベンジルオキシカルボニル基」と
25 は、例えば上述のハロゲン原子、C₁～C₃のアルキル基、C₁～C₃のアルコ
キシ基及びニトロ基等の1個又は2個でフェニル部分が置換されていてよいベ
ンジルオキシカルボニル基を示し、例えばベンジルオキシカルボニル、4-クロ
ロベンジルオキシカルボニル、4-ブロモベンジルオキシカルボニル、2、4-
ジクロロベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニルが

- 挙げられる。「アミノ基の保護基」とは、熱水分解又は加水素分解により脱離し得る保護基を意味し、例えば上述の低級アルカノイル基、トリフルオロアセチル、低級アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいベンジル基、置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基が挙げられるが、特にベンジル及びアセチルが好ましい。

前記式(1)で表される本発明の化合物の好適なものとしては、例えば下記の化合物及びその薬理学的に許容される酸付加塩が挙げられる。

- N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、
- 10 (R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、
- N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、
- (R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、
- 15 (R)-1-エチル-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、
- N-(1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、
- 20 N-(1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、
- N-(1-エチル-1H-オクタヒドロアゾニン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、
- (R)-N-(1-シクロプロピルメチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、及び
- 25 (R)-N-(1-シクロプロピルメチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド。

さらに好適な化合物としては、前記式(1)において R^1 がエチル基であり、 R^2 が水素原子又はメチル基である化合物が挙げられる。

立体配置に関しては、式(1)において波線が結合している炭素原子の立体配置がラセミ体(RS)又は光学活性体Rである化合物が好ましく、特にRである

5 化合物が好ましい。

また、アザシクロアルカン環の大きさに関しては7員環、8員環及び9員環のいずれの環も好ましいが、特に7員環、即ち式(1)においてnが1である化合物が好ましい。

上記の化合物の中で特に好適な化合物としては、以下に示す化合物及びその薬
10 理学的に許容される酸付加塩が挙げられる。

(R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-
メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド(後記化合物7)、
及び

(R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-
15 メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド(後記
化合物2)。

前述の化合物に加えて本発明に含まれる他の好適な化合物の具体例として、例えば下記の化合物及びその薬理学的に許容される酸付加塩が挙げられる。

(R)-N-(1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシン-3-イル)-6-
20 メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、

(R)-N-(1-エチル-1H-オクタヒドロアゾニン-3-イル)-6-
メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、

(R)-N-(1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシン-3-イル)-6-
メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド、及び

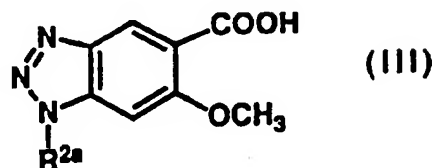
25 (R)-N-(1-エチル-1H-オクタヒドロアゾニン-3-イル)-6-
メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド。

本発明の化合物は、例えば以下の方法により製造することができる。

製法 (a)

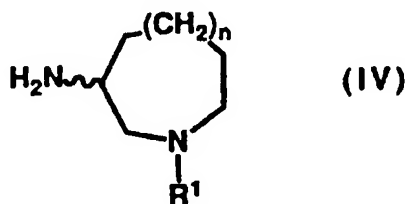
式 (I) の化合物は、下記式 (III)、

5



(式中、 R^{2a} は水素原子、メチル基、エチル基又はアミノ基の保護基を表す。)

10 で表される化合物又はその反応性誘導体と、下記式 (IV)



15

(式中、 R^1 、 n 及び波線は前記式 (I) におけると同じものを表す。)

で表される化合物とを反応させることにより、そしてこの場合式 (III) において R^{2a} がアミノ基の保護基である化合物を用いた場合には、該生成物を加水分解又は加水素分解することにより R^{2a} を水素原子に変換することにより式 (I) の化合物を製造することができる。

20

上記式 (III) の化合物と式 (IV) の化合物との反応は、周知のアミド化反応によって行うことができる。

式 (III) の化合物の反応性誘導体としては、例えば低級アルキルエステル (特にメチルエステル)、活性エステル、酸無水物、酸ハライド (特に酸クロリド) を挙げることができる (但し、式 (III) において R^{2a} が水素原子である化合物を用いる場合には、酸無水物及び酸ハライドを除く)。活性エステルの具体例としては、例えば *p*-ニトロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、*N*-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、*N*-ヒドロキシフタルイミドエステル、

25

1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、8-ヒドロキシキノリンエステル、
2-ヒドロキシフェニルエステル、2-ヒドロキシ-4,5-ジクロロフェニル
エステルが挙げられる。酸無水物としては、対称酸無水物又は混合酸無水物が用
いられ、混合酸無水物の具体例としてはクロル炭酸エチル、クロル炭酸イソブチ
5 ルのようなクロル炭酸アルキルエステルとの混合酸無水物、クロル炭酸ベンジル
のようなクロル炭酸アラルキルエステルとの混合酸無水物、クロル炭酸フェニル
のようなクロル炭酸アリールエステルとの混合酸無水物、イソ吉草酸、ピバル酸
のようなアルカン酸との混合酸無水物が挙げられる。

R²のアミノ基の保護基とは、例えば加水分解又は加水素分解により脱離し得
10 る保護基を使用することができ、例えば低級アルカノイル基、トリフルオロアセ
チル基、低級アルコキシカルボニル基、置換されていてもよいベンジル基、置換
されていてもよいベンジロキシカルボニル基が挙げられるが、アセチルが特に
好ましい。

式(III)の化合物自体を用いる場合には、例えばN,N'-ジシクロヘキシル
15 カルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイ
ミド塩酸塩、N,N'-カルボニルジイミダゾール、N,N'-カルボニルジコ
ハク酸イミド、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノ
リン、ジフェニルホスホリルアジド、プロパンホスホン酸無水物のような縮合剤
の存在下に反応させることができる。縮合剤としてN,N'-ジシクロヘキシル
20 カルボジイミド又は1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジ
イミド塩酸塩を用いる場合には、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキ
シベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-1,2,3-ベンゾトリアジン-4
(3H)-オン、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイ
ミド等を添加して反応させてもよい。

25 式(III)の化合物又はその反応性誘導体と式(IV)の化合物との反応は、溶媒
中又は無溶媒下に行われる。使用する溶媒は、原料化合物の種類等に従って適宜
選択されるべきであるが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族
炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエー
テル類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、エタノー

ル、イソプロピルアルコールのようなアルコール類、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エチレングリコール、水が挙げられ、これらの溶媒はそれぞれ単独で、或いは2種以上混合して用いられる。本反応は必要に応じて塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ、或いはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられるが、式(IV)の化合物の過剰量で兼ねることもできる。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約-30℃～約200℃、好ましくは約-10℃～約150℃である。

式(III)において R^{2*} が、アミノ基の保護基であって、例えば低級アルカノイル基、トリフルオロアセチル基、低級アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基である化合物と式(IV)の化合物との反応により、式(I)において R^2 が対応する保護基である化合物が得られるときは、該生成物を加水分解することにより式(I)において R^2 が水素原子である化合物に変換することができる。本加水分解反応は常法に従って行うことができ、例えば適当な溶媒中で酸性又は塩基性条件下に水と接触させることにより行われる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール類、ジオキサン、水又はこれらの混液が用いられる。酸性にするための酸の具体例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸のような鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸のような有機酸、シリカゲルが挙げられる。式(III)において R^{2*} がアセチル基である化合物を用いる場合には、シリカゲルを用いることによりアセチル基を脱離して R^2 が水素原子である化合物に容易に変換することができる。また、塩基性にするための塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリが挙げられる。反応温度は通常約20℃～約100℃である。

式(III)において R^{2*} が、アミノ基の保護基であって、例えば置換されていて

もよいベンジル基又は置換されていてもよいベンジロキシカルボニル基である化合物と式(IV)の化合物との反応により、式(I)において R^2 が対応する保護基である化合物が得られるときは、該生成物を加水素分解することにより式

- (I)において R^2 が水素原子である化合物に変換することができる。この加水素分解反応は常法に従って行うことができ、例えば適当な溶媒中、パラジウム-炭素、ラネーニッケル等の触媒の存在下、水素と反応させることにより行われる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノールのようなアルコール類、酢酸、ジオキサン、テトラヒドロフラン、水又はこれらの混液が用いられる。反応温度は通常、約0℃～約80℃であり、常圧又は加圧下に行われる。

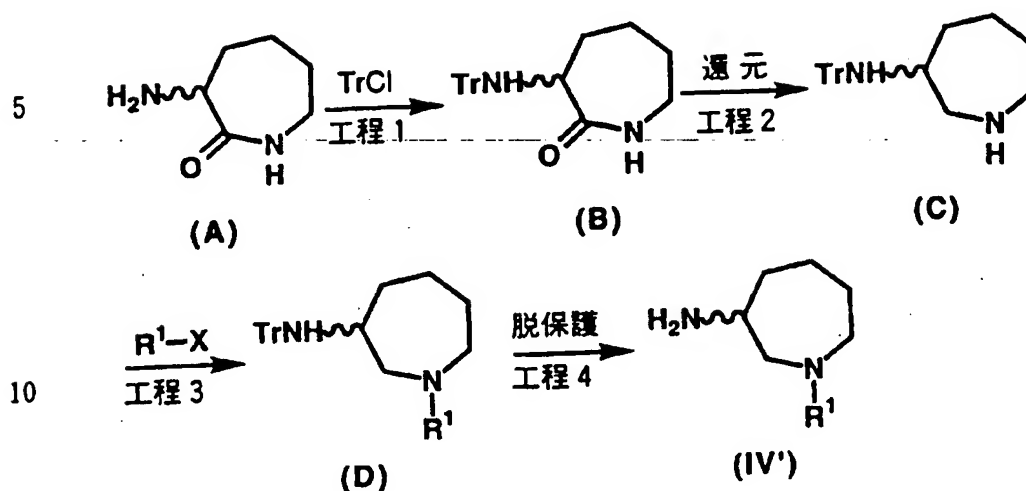
- 10 式(III)において、 R^{2*} が水素原子又はアミノ基の保護基(低級アルカノイル基、トリフルオロアセチル基、低級アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよいベンジロキシカルボニル基)である化合物及びその反応性誘導体は、例えば特開昭51-80858号公報(米国特許第4,039,672号明細書)に記載の方法又はこれに準じた方法により製造することができる。

- 15 式(III)において、 R^{2*} がメチル基、エチル基又はアミノ基の保護基(置換されていてもよいベンジル基)である化合物は、4-クロロ-2-メトキシ-5-ニトロ安息香酸を出発原料とし、後記スキーム4の工程1の方法によりプロピルアミンのような適当なアミン類を用い対応する適当なアミド体に導いた後、後記スキーム4の工程2及び3の方法により R^2 にメチル基、エチル基又は置換され
- 20 ていてもよいベンジル基を導入後生成物を還元し、さらに後記製法(b)に記載の方法により対応する6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体を製造し、次いで常法に従って加水分解することにより製造することができる。

以下に式(IV)の化合物の製造法の実例について説明する。

- 25 式(IV)において、nが1である化合物は、例えば下記スキーム1で示される方法により製造することができる。

スキーム 1



(式中、Tr はトリフェニルメチル基を表し、X はアルコールの反応性エステル残基を表し、 R^1 は前記と同じ。また、波線は前記のとおりラセミ体又は光学活性体を表す。)

工程 1: 式 (A) の化合物とクロトリフェニルメタンとの反応は通常適当な溶媒中、塩基の存在下で行われる。使用する溶媒及び塩基としては、上記製法 (a) で述べた具体例をそのまま挙げることができる。反応温度は、通常約 -10°C ~ 約 150°C 、好ましくは約 0°C ~ 約 100°C である。なお、原料化合物である式 (A) の R 及び S 異性体は、市販の光学活性体を用いるか、市販のラセミ体を用いて例えば J. Org. Chem., 44, 4841-4847 (1979) に記載の方法で光学分割するか、或いは光学活性ナリジンを用いて例えば Synthesis, 1978, 614-616 に記載の方法に従って製造することができる。これらの光学分割又は光学活性体の合成法は既によく知られている。

工程 2: 式 (C) の化合物は、式 (B) の化合物を水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウムのような金属水素化物を用いて還元することにより製造することができる。使用する溶媒の具体例としては、例えばジエチルエーテル、テ

トラヒドロフランのようなエーテル類、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類が挙げられる。反応温度は用いる金属水素化物の種類等により異なるが、通常約 -10°C ～約 100°C 、好ましくは約 0°C ～約 50°C である。

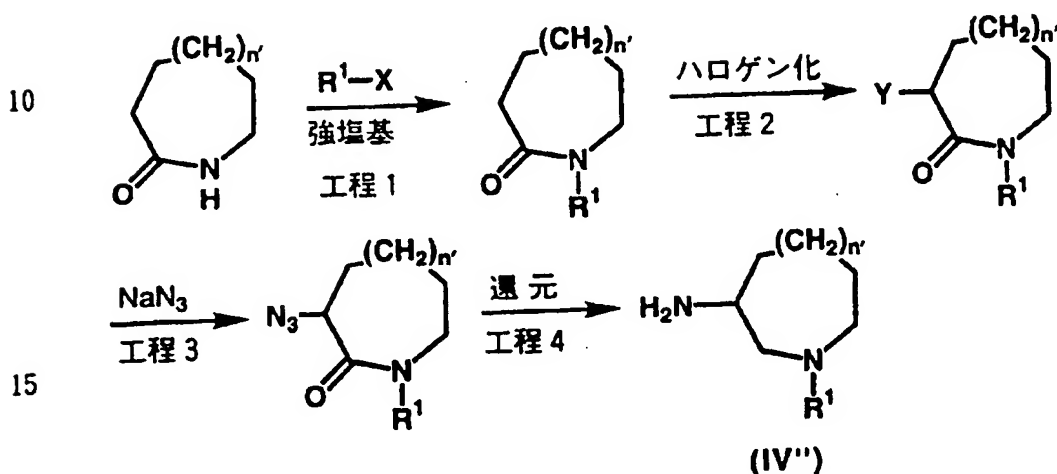
- 5 工程 3 : 式 (C) の化合物と式 $\text{R}^1 - \text{X}$ で表される R^1 導入剤との反応は通常適当な溶媒中、塩基の存在下で行われる。X で表されるアルコールの反応性エステル残基としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子、メタン
- 10 スルホニルオキシのような低級アルキルスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシのようなアリールスルホニルオキシ基が挙げられる。溶媒の具体例としては、例えばベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類、アセトン、メチル
- 15 エチルケトンのようなケトン類、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、エタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール類、アセトニトリル、クロロホルム、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド又はこれらの混液が挙げられる。使用する塩基の具体例としては、上記製法
- (a) で述べた具体例をそのまま挙げる事ができる。また、 R^1 導入剤 ($\text{R}^1 - \text{X}$) において X が塩素又は臭素であるときは、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムのようなアルカリ金属ヨウ化物を添加すると反応は円滑に進行する。反応温度は用いる R^1 導入剤の種類等により異なるが、通常約 0°C ～約 200°C 、好ましくは約 80°C ～約 150°C である。
- 20 工程 4 : 本工程の反応は通常適当な溶媒中、希塩酸、希硫酸等の鉱酸を用いて行われる。使用する溶媒の具体例としては、メタノール、エタノールのようなアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類、アセトン、アセトニトリル、エチレングリコール又はこれらの混液が挙げられる。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約 0°C ～約 100°C である。
- 25

式 (IV') の化合物は、上記スキーム 1 における工程 2 の還元反応と工程 3 の R^1 導入反応を入れ換えることによっても製造することができる。即ち、式 (B) の化合物に R^1 を導入 (工程 2') した後、還元する (工程 3') ことにより式 (D) の化合物に導くことができる。この場合の工程 2' の反応には、上記

製法 (a) で述べた塩基の代わりに水素化ナトリウムのような強塩基を用いるのが好ましく、また、工程 3' の還元反応には、例えば水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウムを用いることが好ましい。

式 (IV) において、 n が 2 又は 3 である化合物は、例えば下記スキーム 2 で示される方法により製造することができる。

スキーム 2

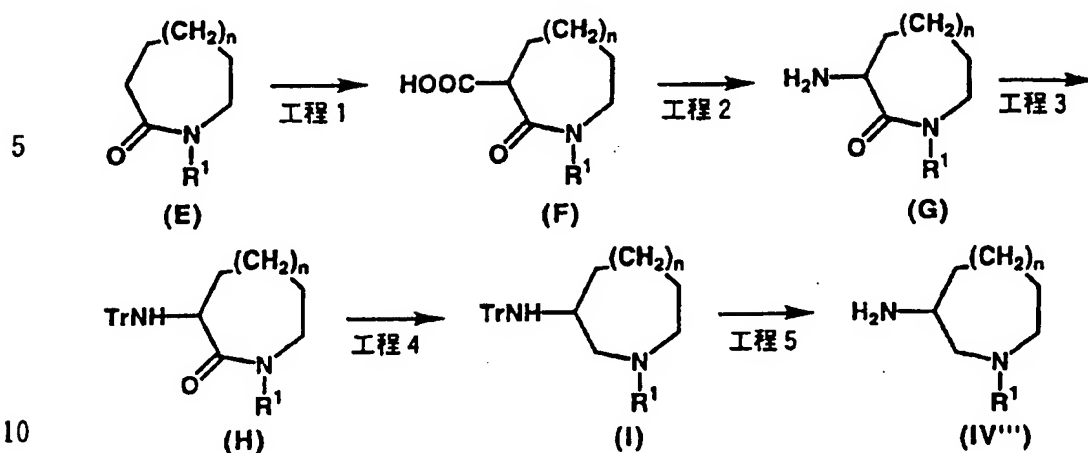


(式中、Y はハロゲン原子を表し、 n' は 2 又は 3 を表し、 R^1 及び X は前掲に
20 同じものを表す。)

上記スキーム 2 における工程 1 は、市販されている例えば 2-アザシクロオク
タノン又は 2-アザシクロノナノンを出発物質として、前記スキーム 1 で示され
る方法の変法における工程 2' と同様にして行うことができる。工程 2 のハロゲ
ン化は、例えば J. Am. Chem. Soc., 80, 6233-6237 (1958) に記載の方法に従
25 って行うことができ、工程 3 及び工程 4 は、例えば, Helv. Chim. Acta, 41,
181-188 (1958) に記載の方法に従って行うことができる。

式 (IV) の化合物は、また下記スキーム 3 で示される方法によっても製造する
ことができる。

スキーム 3



(式中、 R^1 、 Tr 及び n は前掲に同じものを表す。)

上記スキーム 3 における工程 1 は、適当な溶媒中、式 (E) の化合物に強塩基
 15 でアニオンを発生させた後、ドライアイスと反応させることにより行うことができる。工程 2 のカルボキシル基からアミノ基への変換は、適当な溶媒中、式 (F) の化合物にクロル炭酸エチルとナトリウムアジドを反応させ、次いで生成したアシルアジド体を加熱してイソシアネートにした後、酸を作用させることにより行うことができる。工程 3 のトリフェニルメチル化、工程 4 の還元及び工程 5 のトリ
 20 リフェニルメチル基の脱保護は、それぞれ前記スキーム 1 の工程 1、工程 2 及び工程 4 と同様に行うことができる。

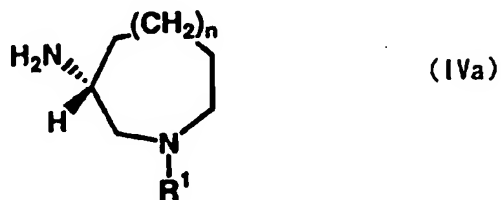
なお、式 (E) の原料化合物は ϵ -カプロラクタム、2-アザシクロオクタノン又は 2-アザシクロノナノンを出発原料として、スキーム 2 の工程 1 の方法により製造することができる。

25 前記スキーム 1 で示される方法によれば、原料化合物 (A) における立体配置は式 (IV') で表される最終生成物において保持されている。一方、スキーム 2 又はスキーム 3 で示される方法により製造される式 (IV'') 又は (IV''') の最終生成物はラセミ体である。ラセミ体である式 (IV) の化合物は、常法に従って 2 種の光学異性体に分割することができる。例えば、式 (IV) の化合物を光学活性酸

で処理して、ジアステレオマーの塩或いはアミドを形成させた後、それぞれを分別再結晶又はカラムクロマトグラフィーにより分離し、次いでこれを遊離塩基に変換させることにより行われる。

上記式(IV)の化合物は新規化合物である。立体配置がRである下記式(IVa)、

5

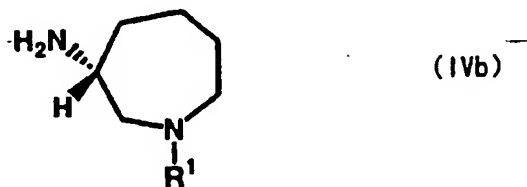


10

(式中、R¹ 及び n は前掲に同じものを表す。)

で表される化合物は、式(1)において立体配置がRである化合物の新規中間体として有用であり、特に下記式(IVb)、

15



20 (式中、R¹ は前掲に同じものを表す。)

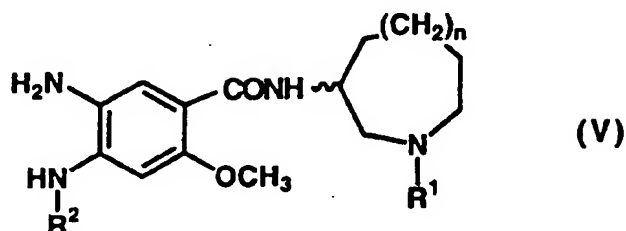
で表される化合物は最も好適である。

25

製法 (b)

式 (I) の化合物は、下記式 (V)、

5

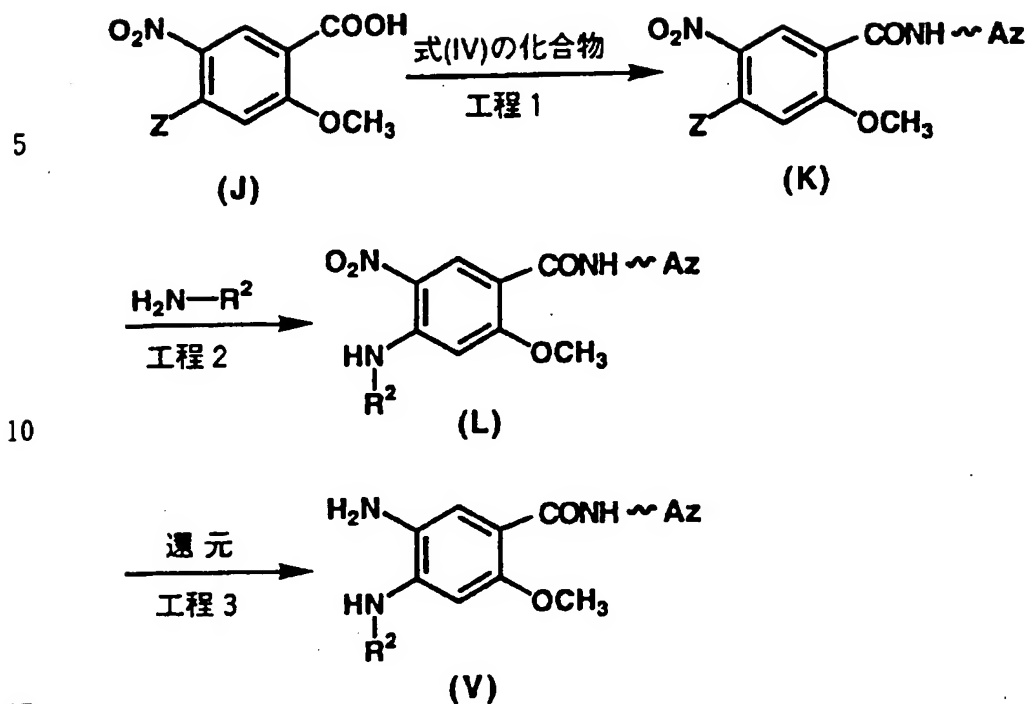


(式中、 R^1 、 R^2 、 n 及び波線は前掲に同じものを表す。)

- 10 で表される化合物をジアゾ化してベンゾトリアゾール環を形成することによっても製造することができる。

- ジアゾ化による式 (V) の化合物から式 (I) の化合物への閉環反応 (ベンゾトリアゾール環形成反応) は、芳香族アミンのジアゾ化に通常用いられる条件下に行われる。ジアゾ化剤としては、例えば亜硝酸ナトリウム或いは亜硝酸tert-ブチル、亜硝酸イソアミルのような亜硝酸アルキルエステルが挙げられる。亜硝酸による閉環反応の場合には、通常式 (V) の化合物又はその酸付加塩の水溶液に過剰の鉱酸 (例えば、塩酸) 又は有機酸 (例えば、酢酸) を加えた後、亜硝酸ナトリウムの水溶液を加えることにより行われる。反応温度は通常約 -20°C ~ 約 60°C 、好ましくは約 0°C ~ 約 25°C である。亜硝酸アルキルエステルによる閉環反応の場合には、通常、適当な溶媒中で式 (V) の化合物又はその酸付加塩 (例えば、塩酸塩、酢酸塩) と亜硝酸アルキルエステルとを反応させることにより行われる。溶媒としては、例えばメタノール、酢酸、酢酸-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、アセトン、塩化メチレンが用いられ、反応温度は通常約 0°C ~ 約 100°C 、好ましくは約 30°C ~ 約 80°C である。
- 25 式 (V) で表される原料化合物は、例えば、下記スキーム 4 で示される方法により製造することができる。

スキーム 4



(式中、Z はハロゲン原子を表し、 R^2 、Az 及び波線は前掲に同じものを表す。)

工程 1： 式 (J) の化合物又はその反応性誘導体と式 (IV) の化合物との反応は、製法 (a) と同様に行うことができる。なお、原料化合物である式 (J) の化合物は、例えば、Helv. Chim. Acta, 40, 369-372 (1957) に記載の方法に従って製造することができる。

工程 2： 式 (K) の化合物と式： $\text{H}_2\text{N}-\text{R}^2$ で表される化合物との反応は、無溶媒下又は適当な溶媒中で行われる。使用する溶媒としては、例えばメタノール、エタノールのようなアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水が挙げられる。反応温度は、通常約 0°C ～ 約 150°C である。

工程 3： 式 (L) の化合物の還元は常法に従って行われる。例えば、適当な溶媒中、式 (L) の化合物を還元剤で処理することにより行われる。還元剤の具体例としては、金属（例えば、スズ、亜鉛、鉄）又は金属塩（例えば、塩化第一ス

ズ)と酸(例えば、塩酸、酢酸)との組み合わせが挙げられるが、鉄又は塩化第一スズは単独でも還元剤として使用することができる。あるいは、式(L)の化合物を適当な溶媒中で触媒の存在下に水素添加することによっても行われる。触媒の具体例としては、パラジウム炭素、ラネーニッケル、酸化白金が挙げられる。

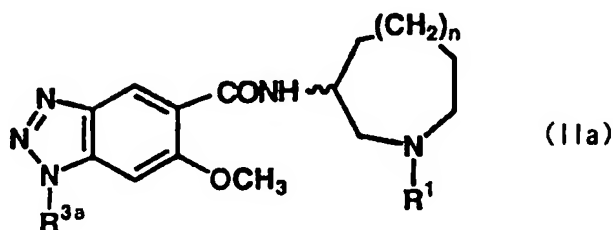
- 5 使用する溶媒は、還元剤又は還元手段に応じて適宜選択されるべきであるが、例えばメタノール、エタノールのようなアルコール類、酢酸エチル、アセトン、酢酸、ジオキサン、水又はこれらの混液が挙げられる。反応温度は、還元剤又は還元手段により異なるが、通常約10℃～約100℃であり、接触還元の場合には、好ましくは約10℃～約50℃である。

- 10 生成する式(V)の化合物は、単離・精製することなく、製法(b)の原料化合物として用いることができる。

製法(c)

式(I)において、 R^2 が水素原子である化合物は、下記式(IIa)、

15



- 20 [式中、 R^{3a} はアミノ基の保護基(例えば置換されていてもよいベンジル基又は置換されていてもよいベンジロキシカルボニル基)を表し、 R^1 、 n 及び波線は前掲に同じものを表す。]

で表される化合物を加水素分解することによっても製造することができる。

- 25 本加水素分解は常法に従って行うことができ、例えば適当な溶媒中でパラジウム炭素、ラネーニッケル等の触媒の存在下、水素と反応させるか、或いはパラジウム炭素等の触媒の存在下、水素供与体(例えば、ギ酸アンモニウム、シクロヘキセン)と反応させることにより行われる。溶媒としては、例えばエタノール、メタノールのようなアルコール類、水、酢酸、ジオキサン、テトラヒドロフランが用いられる。反応温度は通常約0℃～約80℃であり、常圧又は加圧下に行われ

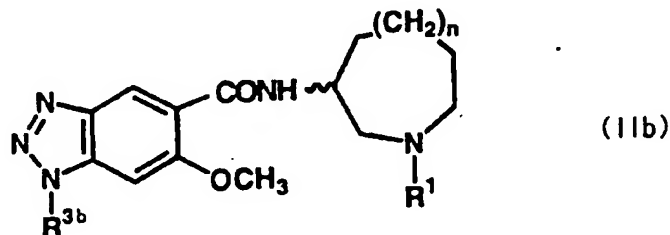
る。

式 (IIa) において、 R^{3a} が置換されていてもよいベンジル基である化合物は、式 (V) において R^2 が例えば置換されていてもよいベンジル基である化合物を原料化合物として用い、前記製法 (b) により製造することができる。一方、原料化合物 (V) は、前記スキーム 4 で示される方法に従って製造することができる。この場合、工程 3 の還元反応は、金属又は金属塩と酸との組み合わせ或いは鉄又は塩化第一スズで還元するのが好ましい。

式 (IIa) において R^{3a} が置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基である化合物は、式 (III) において R^{2a} が置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基である化合物を原料化合物として用い、前記製法 (a) により製造することができる。式 (III) において R^{2a} が置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基である化合物は、例えば特開昭 51-80858 号公報 (米国特許第 4,039,672 号明細書) に記載の方法又はそれに準じた方法により製造することができる。

製法 (d)

式 (I) において、 R^2 が水素原子である化合物は、下記式 (IIb)、



[式中、 R^{3b} は、アミノ基の保護基 (例えば低級アルカノイル基、トリフルオロアセチル基、低級アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基) を表し、 R^1 、 n 及び波線は前掲に同じものを表す。]

で表される化合物を加水分解することによっても製造することができる。

本加水分解反応は常法に従って行うことができ、例えば適当な溶媒中で酸性又は塩基性条件下に水と接触させることにより行われる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール類、ジオキサン、水又はこれらの混液が用いられる。酸性にするための酸の具体例としては、

塩酸、臭化水素酸、硫酸のような鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸のような有機酸、シリカゲルが挙げられる。式 (IIb) において R^{1b} がアセチル基である化合物を用いる場合には、シリカゲルを用いることによりアセチル基を脱離して式 (I) において R^2 が水素原子である化合物に容易に変換することができる。
5 塩基性にするための塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリ等が挙げられる。反応温度は通常約 20°C ~ 約 100°C である。

本発明の中間体である式 (IIb) の化合物は、式 (III) において R^{2*} が低級アルカノイル基、トリフルオロアセチル基、低級アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基である化合物を原料化合物として用い、前記製法 (a) により製造することができる。式 (III) において R^{2*} が例えば低級アルカノイル基、トリフルオロアセチル基、低級アルコキシカルボニル基又は置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基である化合物は、例えば
10 特開昭51-80858号公報（米国特許第 4,039,672号明細書）に記載の方法又はそれに準じた方法により製造することができる。

製法 (a)、(b)、(c) 及び (d) によれば、原料化合物である式 (IV) の化合物、式 (V) の化合物及び式 (IIa) 及び式 (IIb) の化合物における立体配置は、生成物である式 (I) の化合物において保持されている。従って、所望の立体配置を有する式 (I) の化合物は、対応する立体配置を有する原料化合物を用いることにより製造する方法が好ましい。しかし、ラセミ体である原料化合物を用いて、ラセミ体である式 (I) の化合物を製造した後、常法に従って光学分割することにより製造することもできる。
20

上記各製法により生成する化合物は、クロマトグラフィー、再結晶、再沈澱等の常法により単離、精製することができる。

25 式 (I) の化合物及び式 (IIa) 及び式 (IIb) の化合物は、原料化合物の選定、反応・処理条件等により、遊離塩基又は酸付加塩の形で得られる。酸付加塩は、常法、例えば炭酸アルカリ、水酸化アルカリのような塩基で処理することにより、遊離塩基に変えることができる。一方、遊離塩基は、常法に従って各種の酸と処理することにより酸付加塩に導くことができる。

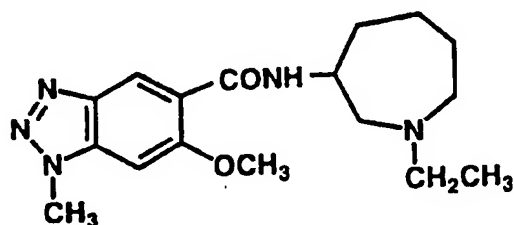
以下に本発明の代表的化合物並びに市販の消化管機能改善薬であるメトクロプラミド塩酸塩1水和物（化合物A）についての試験結果を示し、本発明の化合物の薬理作用の特徴について説明する。

先ず、薬理試験で用いた本発明の化合物の構造及び化合物番号を以下に示す。

5 実施例1の化合物（化合物1）

N-（1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル）-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド

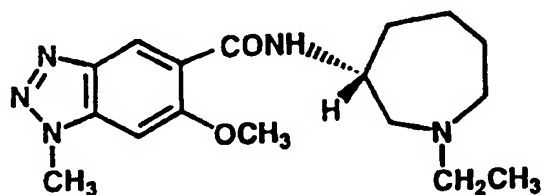
10



実施例2の化合物（化合物2）

15 (R)-N-（1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル）-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド

20

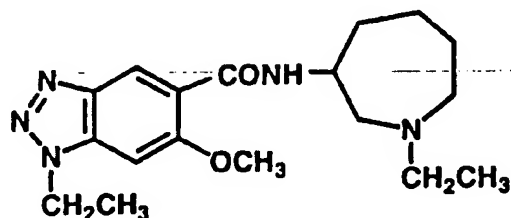


25

実施例 4 の化合物 (化合物 4)

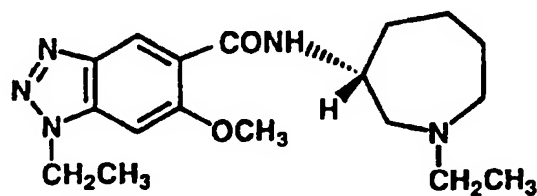
1-エチル-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-
6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド

5

10 実施例 5 の化合物 (化合物 5)

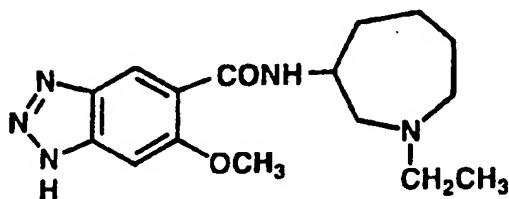
(R)-1-エチル-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-
イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド

15

実施例 6 の化合物 (化合物 6)

20 N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-
1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド

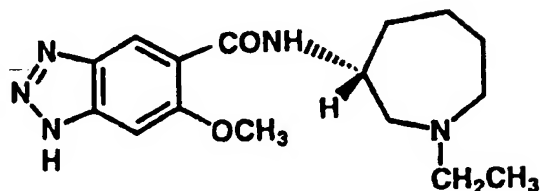
25



実施例 7 の化合物 (化合物 7 a)

N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド

5

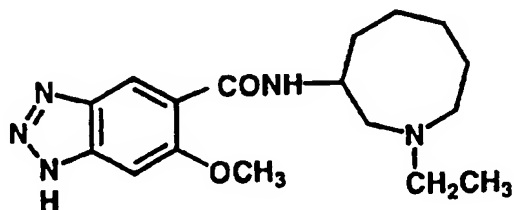


- 10 (R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド・3/2フマル酸塩
(化合物 7 b)

実施例 9 の化合物 (化合物 9)

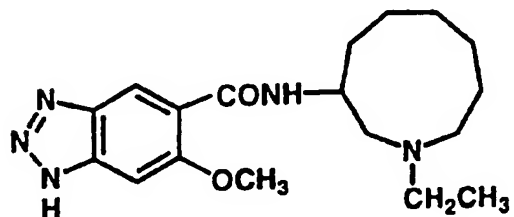
- 15 N-(1-エチル-1H-ペプタヒドロアゾシン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド

20

実施例 10 の化合物 (化合物 10)

N-(1-エチル-1H-オクタヒドロアゾニン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド

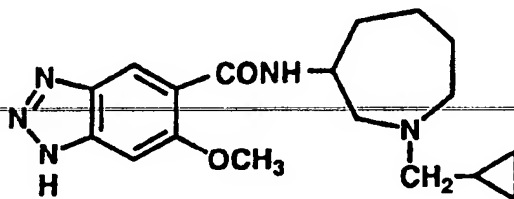
25



実施例 11 の化合物 (化合物 11)

N-(1-シクロプロピルメチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)
-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド

5

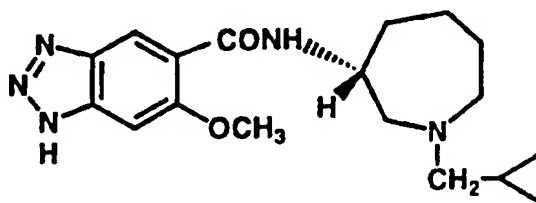


10

実施例 12 の化合物 (化合物 12)

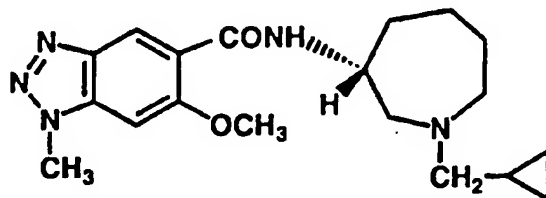
(R)-N-(1-シクロプロピルメチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)
-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド

15

実施例 13 の化合物 (化合物 13)

(R)-N-(1-シクロプロピルメチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)
-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド

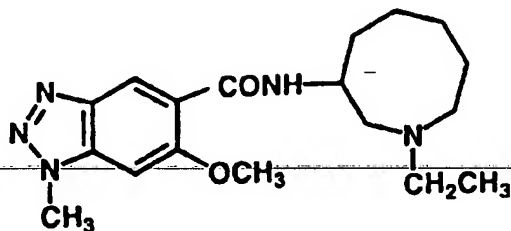
25



実施例 14 の化合物 (化合物 14)

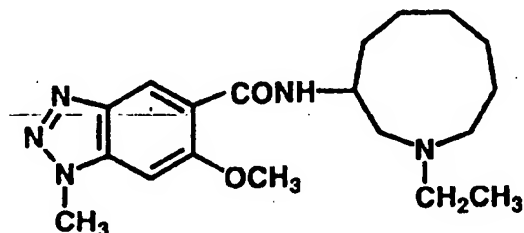
N-(1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド

5

10 実施例 15 の化合物 (化合物 15)

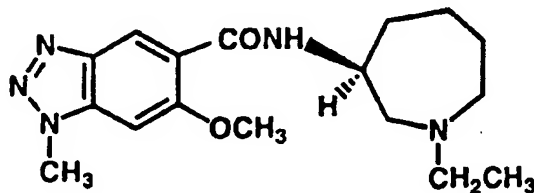
N-(1-エチル-1H-オクタヒドロアゾニン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド

15

実施例 3 の化合物 (化合物 3)

20 (S)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド

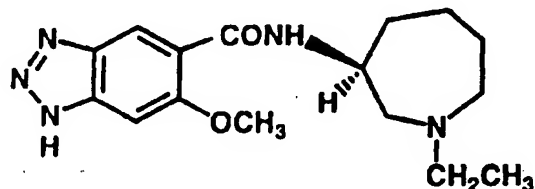
25



実施例 8 b の化合物 (化合物 8 b)

(S) - N - (1 - エチル - 1 H - ヘキサヒドロアゼピン - 3 - イル) - 6 -
メトキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボキサミド・3/2 フマル酸塩

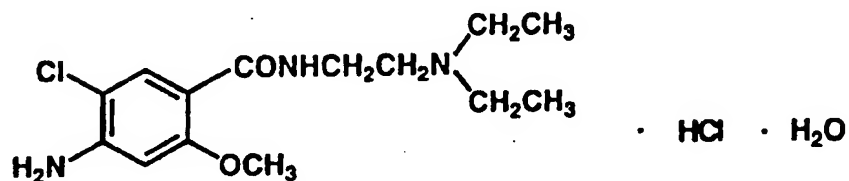
5



10 化合物 A

4 - アミノ - 5 - クロロ - N - (2 - (ジエチルアミノ) エチル) - 2 - メト
キシベンズアミド塩酸塩 1 水和物 (一般名 メトクロプラミド; 例えば Merck
Index, 第11版, G063 (1989) 参照)

15



20

25

試験例 1 : アポモルヒネ誘発嘔吐に対する抑制作用

1 群 3 ~ 4 匹のビーグル犬 (体重 8 ~ 15 kg) を用い、Chen と Ensor の方法 (J. Pharmacol. Exp. Ther., 98, 245-250 (1950) 参照) に準じて、アポモルヒネにより誘発される嘔吐に対する試験化合物の抑制作用を検討した。0.5 % トラガント溶液に溶解又は懸濁した所定用量の試験化合物を経口投与し、2 時間後に塩酸アポモルヒネ (0.3 mg/kg) を皮下に注射し、その後 1 時間にわたって嘔吐回数を数えた。試験化合物投与群の嘔吐回数を対照群のそれと比較して抑制率を算出した。結果を表 1 に示す。

表 1 : アポモルヒネ誘発嘔吐に対する抑制作用

試験化合物	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)	試験化合物	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)
1	1.0	77	9	1.0	100
2	1.0	100	10	1.0	100
	0.1	80	11	1.0	92
4	1.0	89	12	1.0	92
5	1.0	100	13	1.0	73
6	1.0	100	14	1.0	100
	0.3	71	15	1.0	71
7a	1.0	100	3	1.0	36
	0.1	73	8b	1.0	19
7b	1.0	100			
	0.1	69	化合物 A	1.0	86
				0.5	56

表 1 から明らかなように、試験した本発明のほとんどすべての化合物はアポモルヒネ誘発嘔吐に対してメトクロプラミド塩酸塩 1 水和物 (化合物 A) と同等或いはそれ以上の嘔吐抑制作用を示した。

試験例 2 : 胃排出能亢進作用

本試験は、Scarpignato らの方法〔Arch. Int. Pharmacodyn., 246, 286-294 (1980)参照〕に準じて行った。ウィスター系雄性ラット（体重130 ～150 g）を18時間絶食した後、フェノールレッドを0.05%の割合で含有する1.5 %メチルセルロース溶液1.5 mlを経口投与した。投与15分後に胃を摘出し、胃内に残存するフェノールレッド量を測定した。なお、試験化合物は0.5 %トラガント溶液に溶解又は懸濁し、フェノールレッド投与の60分前に経口投与した。胃内残存フェノールレッド量に基づいて胃排出率を算出し、さらに対照群の胃排出率と比較して亢進率を求めた。使用した動物数は、試験をした本発明の化合物については4匹であり、比較のために用いたメトクロプラミド塩酸塩1水和物（化合物A）については5匹である。結果を表2に示す。

表2 : 胃排出能亢進作用

試験化合物	投与量(mg/kg)	亢進率 (%)
2	3	41
4	3	31
5	3	35
6	3	28
7b	3	34
10	3	46
11	3	34
14	3	32
化合物A	10	31
	5	26
	2	21

表2から明らかなように、試験した本発明の化合物はいずれもメトクロプラミド塩酸塩1水和物（化合物A）と同等或いはそれ以上の胃排出能亢進作用を示した。

試験例 3 : コレシストキニン又はモルヒネ誘発胃排出遅延に対する作用

本試験は、Scarpignato らの方法 [Arch. Int. Pharmacodyn., 246, 286-294 (1980)参照] に準じて行った。ウィスター系雄性ラット (体重130 ~150 g) を18時間絶食した後、フェノールレッドを0.05%の割合で含有する1.5 %メチルセルロース溶液1.5 mlを経口投与した。投与15分後に胃を摘出し、胃内に残存するフェノールレッド量を測定した。なお、試験化合物10, 30又は100 mg/kg はそれぞれ0.5 %トラガント溶液に溶解又は懸濁し、フェノールレッド投与の60分前に経口投与した。コレシストキニン 3 μ g/kg又はモルヒネ3 mg/kg をフェノールレッド投与の5分前に皮下投与し、胃排出の遅延を誘発させた。使用した動物数は5 ~10匹である。結果を表3に示す。

表3 : コレシストキニン又はモルヒネ誘発胃排出遅延に対する作用

試験化合物	投与量 (mg/kg)	コレシストキニン	モルヒネ
2	30	+	
	100	++	
7 b	10	+	+
	30	++	++
	100	++	++
化合物 A	10	±	±
	30	±	±
	100	±	±

+: 軽度から中程度改善

++: 顕著に改善

±: 改善なし

コレシストキニンで誘発した胃排出遅延に対し、本発明の試験化合物2 (実施例2の化合物) は30及び100 mg/kg の投与量で有意に改善した。コレシストキニン又はモルヒネで誘発した胃排出遅延に対し、本発明の試験化合物7 b (実施例7 bの化合物) は10, 30及び100 mg/kg の投与量でいずれも有意に改善し、コレ

シストキニン又はモルヒネで誘発される胃排出遅延にも顕著な消化管機能亢進作用を示した。一方、コレシストキニン又はモルヒネで誘発した胃排出遅延に対し、メトクロプラミド塩酸塩 1 水和物（化合物 A）は 10、30 及び 100 mg/kg の投与量で改善作用を示さなかった。

5

試験例 4：覚醒イヌ消化管運動促進作用

各群 4 匹の雌雄ビーグル犬（体重 10～12 kg）を用い、ペントバルビタールナトリウム（ネンブタール 30 mg b.wt.）の静脈内投与により麻酔し、無菌的に開腹した。

- 10 Itohらの方法〔Gastrointest. Japan. 12, 275-283 (1977)参照〕に従い、張カトランスジューサーを幽門部より 3 cm 近位の胃前庭部、十二指腸、空腸上部、空腸中部、回腸の終末の近位結腸の漿膜筋層に輪走筋の収縮が測定できる方向に縫着した。胃内投与のためにシリコンチューブ（Fr. size 6.5）を胃体部に挿入し、近傍の漿膜に固定した。トランスジューサーの導線及び胃内チューブは腹腔
- 15 を通して両肩骨間の皮膚切開部から取り出し、これらの外端は切開部の皮膚近傍に縫着した。手術後、ジャケット型プロテクターを着用させ、導線及びチューブを保護した。イヌは個々の実験用ケージで飼育し、餌を午前 10 時に与え、水は自由に与えた。

- 試験化合物 3 又は 10 mg/kg を 0.5 % トラガント液で懸濁し、シリコンチューブ
- 20 を通して胃内に投与した。

本発明の試験化合物 2（実施例 2 の化合物）及び試験化合物 7 b（実施例 7 b の化合物）は、それぞれ 3 及び 10 mg/kg の投与量で、覚醒イヌの空腹期にみられる伝播性强収縮運動に類似した作用を示し、顕著な消化管機能亢進作用を有することが判明した。一方、化合物 A は伝播性强収縮運動を全く示さなかった。

25

試験例 5 : 探索行動抑制作用

各群 5 匹の Std-ddY 系雄性マウス (体重 20~25 g) を使用した。0.5 % トラガ
 ント溶液に溶解又は懸濁した試験化合物を経口投与し、2 時間後にマウスを 1 匹
 ずつ Animex 運動量測定装置 (Farad 社製) 上の測定ケージ (23×35×30 cm) に入
 5 れ、3 分間の探索行動量を測定した。試験化合物投与群の探索行動量 (カウント
 / 3 分) の平均値を求め、対照群のそれと比較して抑制率を算出し、プロビット
 法により 50% 抑制する用量 (LD_{50}) を求めた。結果を表 4 に示す。

表 4 : 探索行動抑制作用

10

試験化合物	LD_{50} (mg/kg)
1	>100
2	>100
4	>100
6	>100
7 a	>100
7 b	>100
化合物 A	22.4

15

表 4 から明らかなように、試験した本発明の化合物はいずれもメトクロプラミ
 20 ド塩酸塩 1 水和物 (化合物 A) よりもはるかに弱い探索行動抑制作用を示した。
 この結果は、これらの本発明の化合物の中樞抑制作用が化合物 A のそれに比べて
 はるかに弱いことを示している。

試験例 6 : 急性毒性

各群 5 匹の Std-ddY 系雄性マウス (体重 25~30 g) を使用した。0.5 % トラガ
 25 ント溶液に溶解又は懸濁した試験化合物を経口投与し、投与後 7 日間にわたり、
 死亡の有無を観察し、50% 致死量 (LD_{50}) を求めた。結果を表 5 に示す。

表 5 : 急性毒性

試験化合物	LD ₅₀ (mg/kg)
2	688
7 b	945
化合物 A	280

10

上記試験結果から明らかなように、本発明の式 (I) で表される化合物及びその薬理学的に許容される酸付加塩は、優れた制吐作用と消化管機能亢進作用を併
 15 有するにもかかわらず、中枢抑制作用が弱く、かつ毒性が低いので、消化管機能改善薬として各種の疾患、治療等に伴う種々の消化器機能異常の治療及び予防に用いることができる。具体的には、急・慢性胃炎、逆流性食道炎、胃・十二指腸潰瘍、胃神経症、胃下垂、術後の麻痺性イレウス、老人性イレウス、胃切除後症候群、強皮症、糖尿病、食道・胆道系疾患、小児の周期性嘔吐症、上気道感染症
 20 などの疾患における食欲不振、悪心、嘔吐、腹部膨満感、上腹部不快感、腹痛、胸やけ、暖気等の治療及び予防に、また過敏性腸症候群、便秘、乳幼児下痢症の治療及び予防に用いることができる。更に、各種抗癌剤もしくはレボドーパ製剤投与時又は放射線照射時の悪心又は嘔吐の治療及び予防に用いることができる。

本発明の式 (I) で表される化合物のうち、実施例 2 の化合物 (化合物 2) 並びに実施例 7 a の化合物 (化合物 7 a) 及び実施例 7 b の化合物 (化合物 7 b)
 25 は、特に優れた消化管機能改善作用を示す。

その投与経路としては、経口投与、非経口投与或いは直腸内投与のいずれでもよい。投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なるが、通常 0.01~10 mg/kg/ 日、好ましくは 0.1 ~ 3 mg/kg/ 日の範囲である。

本発明の式(1)の化合物又はその薬理学的に許容される酸付加塩は上記の如き医薬用途に使用する場合、通常、製剤用担体と混合して調製した製剤の形で投与される。製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつ本発明の化合物と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば乳糖、イノシトール、ブドウ糖、マンニトール、デキストラン、ソルビトール、シクロデキストリン、デンプン、部分アルファー化デンプン、白糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トラガント、ベントナイト、ビーガム、カルボキシビニルポリマー、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、水、プロピレングリコール、エタノール、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、ベンジルアルコール、グルタミン酸、グリシン、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル等が挙げられる。

20 剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、注射剤、パップ剤、坐剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。なお液体製剤にあつては、用時、水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁する形であつてもよい。また錠剤、顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。

式(1)において、 R^2 が水素原子である本発明の化合物は、水溶性が良好であることから、液体製剤には特に好都合である。

これらの製剤は、本発明の式(1)の化合物又はその薬理学的に許容される酸付加塩を0.01%以上、好ましくは0.1~70%の割合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上価値ある他の成分を含有していてもよい。

発明を実施するための最良の形態

以下に参考例及び実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。化合物の同定は元素分析値、マス・スペクトル、UVスペクトル、IRスペクトル、NMRスペクトル等により行った。

また、以下の参考例及び実施例において、記載の簡略化のために次の略号を使用することもある。

〔再結晶溶媒〕

- A : エタノール
E : ジエチルエーテル

〔置換基〕

- Me : メチル基
Et : エチル基
[] : シクロプロピル基
Ph : フェニル基

〔NMR〕

- J : 結合定数
s : 一重線
d : 二重線
d d : 二重の二重線
t : 三重線
q : 四重線
m : 多重線
br-s : 幅広い一重線

〔その他〕

- e e : 鏡像体過剰率

実施例 1〔製法 (b) による反応〕

N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミドの(化合物1)

製造:

- 5 後記参考例4で得られた5-アミノ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミドを約3.0g含む水溶液40mlに酢酸5mlを加えた後、5℃に冷却し、亜硝酸ナトリウム0.8gの水溶液10mlを加え、同温度で1時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗し、
- 10 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して油状物を得た。この油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(9:1)で溶出・精製した後、得られた固体をトルエン-n-ヘキサンから再結晶して目的物2.3gを得た。融点 103 ~ 104 °C

実施例 2〔製法 (b) による反応〕

- 15 (R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド(化合物2)の製造:

- 後記参考例5で得られた(R)-5-アミノ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミド
- 20 を含む酢酸水溶液を、5℃に冷却した後、亜硝酸ナトリウム6.6gの50ml水溶液を滴下し、同温度で1時間、室温で2時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して油状物を得た。この油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(9:
- 25 1)で溶出・精製した後、得られた固体をトルエン-n-ヘキサンから再結晶して目的物26.7gを得た。融点 118 ~ 120 °C

$[\alpha]_D^{25} = -70.6^\circ$ (c=1.0, エタノール)

実施例 3〔製法 (b) による反応〕

(S)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-

メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド（化合物3）の製造：

- 後記参考例6で得られた（S）-5-アミノ-N-（1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル）-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミドの水溶液を用い、実施例2と同様に反応・処理し、生成物をトルエン-n-ヘキサンから再結晶して目的物を得た。融点 119~120℃

実施例 4〔製法（b）による反応〕

- 1-エチル-N-（1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル）-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド（化合物4）の製造：

後記参考例7で得られた5-アミノ-N-（1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル）-4-エチルアミノ-2-メトキシベンズアミドの水溶液を用い、実施例1と同様に反応・処理し、生成物をトルエン-n-ヘキサンから再結晶して目的物を得た。融点 84~85℃

- 15 実施例 5〔製法（b）による反応〕

（R）-1-エチル-N-（1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル）-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド（化合物5）の製造：

- 20 後記参考例8で得られた（R）-5-アミノ-N-（1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル）-4-エチルアミノ-2-メトキシベンズアミドの水溶液を用い、実施例1と同様に反応・処理して目的物を油状物として得た。

マスペクトル（m/z）：346（MH⁺）

実施例 6〔製法（a）による反応〕

- 25 N-（1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル）-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド（化合物6）の製造：

6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸 0.85 g のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液にN，N'-カルボニルジイミダゾール0.78 gを加え、室温で6時間攪拌した。反応液に3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン 0.75 g を加え、室温で14時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧で留

去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (10:1) で溶出・精製し、エタノール-ジエチルエーテルから再結晶して目的物 1.3 g を得た。融点 156 ~ 158 °C

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 1.09 (3H, t, J=7Hz), 1.5-2.1 (6H, m), 2.5-3.1 (6H, m), 3.83 (3H, s), 4.4 (1H, m), 6.4 (1H, br-s), 7.07 (1H, s), 8.05 (1H, d, J=8Hz), 8.78 (1H, s).

実施例 7 [製法 (a) による反応] 及び [製法 (d) による反応]

(R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド (化合物 7a) の製造:

(a) 製法 (a) による反応

6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸 10 g のジメチルホルムアミド 150 ml 溶液に N, N'-カルボニルジイミダゾール 9.0 g を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液に (R)-3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン 8.8 g を加え、室温で 14 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (10:1) で溶出・精製し、ジエチルエーテル-n-ヘキサンから再結晶して目的物 12 g (化合物 7a) を得た。融点 127 ~ 128 °C

(a') 上記目的物を再度酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶して目的物を得た。融点 142 ~ 144 °C

[α]_D²⁵ -71.9° (c=1.0, メタノール)

該化合物は、下記条件下の高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で保持時間 37.2 分を示し、光学純度は 99% ee 以上であった。

[HPLC 条件]

HPLC カラム: 住化分析センター製 SUMICHIRAL OA-4900; 4.6 mm

× 250 mm

移動相: n-ヘキサン-塩化メチレン-エタノール-トリフルオロ酢酸

(400:100:100:0.6)

流速: 1.0 ml/分

温度：25℃

検出：230 nm

- 立体配置がRである出発原料からラセミ化を伴うことなく高速液体クロマトグラフィーにより光学純度が99%以上である上記目的物が得られ、同様に後記実施例 8 において立体配置がSである出発原料からラセミ化を伴うことなく光学純度が99% ee以上である立体配置がSである化合物が同様にして得られたことから、本目的化合物の立体配置がRであることは明らかである。

- (b) 上記 (a) で得られた生成物をフマル酸で処理してフマル酸塩とし、イソプロピルアルコール-メタノールから再結晶して目的物の 3 / 2 フマル酸塩 (化合物 7 b) を得た。融点 131 ~ 133 °C

(b') 上記 (a) で得られた生成物をフマル酸で処理してフマル酸塩とし、イソプロピルアルコールから再結晶して目的物の 3 / 2 フマル酸塩を得た。

融点 162 ~ 163 °C

- (b'') 上記 (a) で得られた生成物をフマル酸で処理してフマル酸塩とし、エタノール-イソプロピルアルコールから再結晶して目的物の 3 / 2 フマル酸塩・1 / 4 水和物を得た。融点 166 ~ 168 °C

(c) 式 (III) において R² がアセチル基 (アミノ基の保護基) である化合物を用いる反応 [製法 (a) による反応]

- 1-アセチル-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸 31.5 g にトリエチルアミン 20.3 g 及び酢酸エチル 400 ml を加え、-7 ~ -10℃でクロロ炭酸エチル 17.5 g を滴下した。-5℃ ~ -7℃で2時間攪拌した後、(R)-3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン 22.8 g の酢酸エチル 80 ml 溶液を滴下し、1時間攪拌後、室温で16時間攪拌した。反応液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣にクロロホルム-メタノール (8 : 1) の混合液 1000 ml を加えた後、シリカゲル 180 g を加え室温で16時間攪拌した。シリカゲルを濾去し、クロロホルム-メタノール (5 : 1) の混合液 1000 ml で洗浄し、溶媒を減圧で留去して目的物の粗生成物 32 g を得た。

上記粗生成物 24 g に対し、フマル酸 2.5 ~ 3 倍量 (22.5 g) 使用し、メタノ

ールーイソプロピルアルコールから再結晶して目的物の3/2フマル酸塩 25 g
を得た。 融点 131 ~133 °C

(d) 製法 (d) による反応

後記実施例 17 で得られた (R) - 1 - アセチル - N - (1 - エチル - 1 H -
5 ヘキサヒドロアゼピン - 3 - イル) - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール
- 5 - カルボキサミド 1.85 g にクロロホルム - メタノール (8 : 1) の混合液
55 ml を加えた後、シリカゲル 18.5 g を加え室温で16時間攪拌した。シリカゲ
ルを濾去し、1%アンモニア水を含むクロロホルム - メタノール (9 : 1) で洗
浄し、溶媒を減圧で留去して目的物の粗生成物 1.78 g を得た。

10 実施例 8 [製法 (a) による反応]

(S) - N - (1 - エチル - 1 H - ヘキサヒドロアゼピン - 3 - イル) - 6 -
メトキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボキサミド (化合物 8) の製
造:

(a) 実施例 7 における (R) - 3 - アミノ - 1 - エチル - 1 H - ヘキサヒド
15 ロアゼピンの代わりに (S) - 3 - アミノ - 1 - エチル - 1 H - ヘキサヒドロア
ゼピンを用い、実施例 7 と同様に反応・処理して目的物を得た。

(b) 上記生成物をフマル酸で処理してフマル酸塩とし、イソプロピルアルコー
ルから再結晶して目的物の3/2フマル酸塩を得た。 融点 156 ~158 °C

表題化合物は、実施例 7 と同条件下の H P L C で保持時間 44.0 分を示し、光
20 学純度は99% ee以上であった。

(b') 上記と同様に生成物をフマル酸で処理してフマル酸塩とし、エタノー
ル - イソプロピルアルコールから再結晶して目的物の2フマル酸塩・1/2水和
物を得た。 融点 148 ~151 °C

実施例 9 ~ 12 [製法 (a) による反応]

25 実施例 6 における3 - アミノ - 1 - エチル - 1 H - ヘキサヒドロアゼピンの代
わりに、対応する3 - アミノ - 1 - 置換 - 1 H - ヘキサヒドロアゼピン類を用い、
実施例 6 と同様に反応・処理して表 6 で表される化合物を得た。

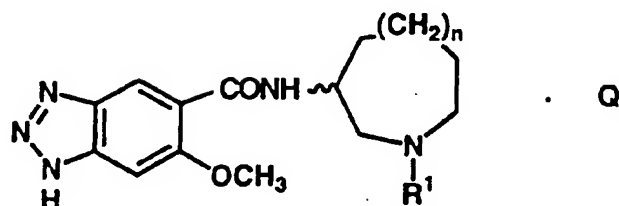


表 6

10

実施例	立体配置	R ¹	n	Q	融点(℃)	再結晶溶媒
9	RS	Et	2	1/4H ₂ O	169-171	E
10	RS	Et	3		200-202	A-E
11	RS	CH ₂ -<]	1		74.7-75.7	
12	R	CH ₂ -<]	1		74.7-75.7	

実施例 13〔製法(b)による反応〕

15 (R)-N-(1-シクロプロピルメチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド(化合物13)の製造:

20 対応する原料化合物を用い、実施例18、参考例1及び4と同様に反応・処理して得られる(R)-5-アミノ-N-(1-シクロプロピルメチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミドの水溶液を用い、実施例1と同様に反応・処理し、生成物をトルエンから再結晶して目的物を得た。 融点 127 ~128 °C

実施例 14〔製法(a)による反応〕

25 N-(1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド(化合物14)の製造:

実施例6における6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸及び3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピンの代わりに6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸及び3-アミノ

－１－エチル－１Ｈ－ヘプタヒドロアゾシンをそれぞれ用い、実施例６と同様に反応・処理し、生成物をエタノール－ジエチルエーテルから再結晶して目的物を得た。 融点 116 ～118 °C

実施例 15〔製法（a）による反応〕

- 5 N－（１－エチル－１Ｈ－オクタヒドロアゾニン－３－イル）－６－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－５－カルボキサミド（化合物 15）

の製造：

- 実施例６における６－メトキシ－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－５－カルボン酸及び３－アミノ－１－エチル－１Ｈ－ヘキサヒドロアゼピンの代わりに６－メトキシ－１－メチル－１Ｈ－ベンゾトリアゾール－５－カルボン酸及び３－アミノ
- 10 －１－エチル－１Ｈ－オクタヒドロアゾニンをそれぞれ用い、実施例６と同様に反応・処理し、生成物を酢酸エチルから再結晶して目的物を得た。

融点 155 ～156 °C

- 15 以下の実施例 16 ～ 24 において、本発明の化合物を製造するのに使用することが出来る中間体の製造方法を示す。

20

25

実施例 16 [製法 (b) による反応]

1-ベンジル-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド〔式 (IIa) においてR^{3a}がベンジル基である化合物〕の製造:

- 5 後記参考例9で得られた5-アミノ-4-ベンジルアミノ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-2-メトキシベンズアミド約1.5gを含む塩酸水溶液6mlに5N塩酸30mlと水70mlを加え、氷冷下に亜硝酸ナトリウム0.29gの水溶液1mlを加え、同条件で30分間、さらに室温で1時間攪拌した。反応液を48%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して油状物を得た。この油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(20:1)で溶出・精製した後、得られた固体をジエチルエーテルから再結晶して目的物1.1gを得た。

融点 136 ~ 137 °C

15 実施例 17 [製法 (a) による反応]

1-アセチル-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド〔式 (IIb) においてR^{3b}がアセチル基である化合物〕の製造:

- 20 1-アセチル-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸31.5gにトリエチルアミン20.3g及び酢酸エチル400mlを加え、-7~-10°Cでクロル炭酸エチル17.5gを滴下した。-5°C~-7°Cで2時間攪拌した後、(R)-3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン22.8gの酢酸エチル80ml溶液を滴下し、同温度で1時間攪拌後、室温で16時間攪拌した。反応液を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して目的物36gを固体として得た。融点 134 ~ 135 °C (酢酸エチルから再結晶)

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm): 1.04 (3H, t, J=7.0Hz), 1.5-2.1 (6H, m), 2.45-2.95 (6H, m), 3.00 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.35 (1H, br-s), 7.76 (1H, s), 8.60 (1H, d, J=9.0Hz), 8.95 (1H, s)

実施例 18 (スキーム 1 による反応)

(R) - 3 - アミノ - 1 - エチル - 1 H - ヘキサヒドロアゼピンの製造:

- (1) 工程 1: (R) - α - アミノ - ϵ - カプロラクタム塩酸塩 173 g とトリ
エチルアミン 266 g のクロロホルム 1700 ml 懸濁液に、クロロトリフェニルメタ
ン 293 g を氷冷下で攪拌しながら加えた。この混合物を同条件下で、1 時間攪拌
した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで
乾燥した後、溶媒を減圧で留去し、油状の残渣に、n - ヘキサン - 酢酸エチル
(2 : 1) の混合液 600 ml を加熱攪拌しながら加えた。析出結晶を濾取し、こ
れを n - ヘキサン - 酢酸エチル (10 : 1) の混合液 1000 ml で洗浄後、乾燥して
10 (R) - α - トリフェニルメチルアミノ - ϵ - カプロラクタム 290 g を得た。

融点 189 °C

- (2) 工程 2': 上記生成物 300 g とヨードエタン 193 g のテトラヒドロフラン
1500 ml 溶液に、60% 水素化ナトリウム 42 g を室温で攪拌しながら徐々に加
え、同条件下で 1.5 時間攪拌した後、容器を氷水で冷却し、不溶物が溶けるまで
15 水をゆっくりと加えた。反応液を減圧で濃縮し、残渣に酢酸エチル 1000 ml を加
え、水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧で留
去した。油状の残渣にヘキサン : 酢酸エチル (50 : 1) の混合液 350 ml を加え、
析出した結晶を濾取し、乾燥して (R) - 1 - エチル - 3 - トリフェニルメチル
アミノ - 1 H - ヘキサヒドロアゼピン - 2 - オン 287 g を得た。融点 127 °C

- 20 (3) 工程 3': 水素化ビス (2 - メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウ
ムの 70% トルエン溶液 615 g にトルエン 1400 ml を加え、これに上記生成物 280
g を氷冷下で攪拌しながら加えた。同条件下で 1.5 時間攪拌後、反応液に氷冷下、
15% 水酸化ナトリウム水溶液 1000 ml を加えた後、有機層を分取し、さらに水層
をトルエン 1500 ml で抽出した。合した有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシ
ウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。得られた油状の残渣をエタノールで結晶
25 化させた後、結晶を濾取し、乾燥して (R) - 1 - エチル - 3 - トリフェニルメ
チルアミノ - 1 H - ヘキサヒドロアゼピン 247 g を得た。融点 83 ~ 84 °C

- (4) 工程 4: 上記生成物 177 g のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液に 10% 塩酸
700 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで洗浄し、

次いで水層に過剰の炭酸カリウムを加えた後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して目的物 65 g を油状物として得た。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 1.04 (3H, t, J=7.5Hz), 1.3-1.9 (8H, m), 2.42 (1H, dd, J=13.5Hz, 6.9Hz), 2.5-2.6 (4H, m), 2.70 (1H, dd, J=13.5, J=3.5Hz), 2.98 (1H, m).

実施例 19 (スキーム 1 による反応)

(R)-3-アミノ-1-シクロプロピルメチル-1H-ヘキサヒドロアゼピンの製造:

- 10 (1) 工程 2: (R)-α-トリフェニルメチルアミノ-ε-カプロラクタム 37 g のトルエン 370 ml 溶液に、室温で水素化ジイソブチルアルミニウムの 1 M トルエン溶液 1000 ml を滴下し、16 時間攪拌した。反応終了後、水を滴下し、余剰の水素化ジイソブチルアルミニウムを分解した。析出塩を濾去し、濾液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して (R)-3-トリフェニルメチルアミノ-1H-ヘキサヒドロアゼピン 34 g を油状物として得た。

- (2) 工程 3: 上記生成物 10 g のメチルエチルケトン 100 ml 溶液に、炭酸カリウム 10.5 g 及び臭化シクロプロピルメチル 5.1 g を加え、5 時間加熱還流した。反応終了後、不溶物を濾去し、濾液を減圧で濃縮した。残渣をシリカゲル 20 カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール (10:1) で溶出・精製して (R)-1-シクロプロピルメチル-3-トリフェニルメチルアミノ-1H-ヘキサヒドロアゼピン 10 g を油状物として得た。

- (3) 工程 4: 上記生成物 9.0 g のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液に、10% 塩酸 100 ml を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで洗浄し、水層を炭酸カリウムで飽和させた後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸 25 マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して目的物 4.0 g を油状物として得た。

実施例 20 (スキーム 1 による反応)

3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピンの製造:

(1) 工程 1 : α -アミノ- ϵ -カプロラクタム 125 g とトリエチルアミン 118 g のクロロホルム 600 ml 懸濁液に、クロロトリフェニルメタン 288 g を氷冷下で攪拌しながら加えた。この混合物を同条件下で、さらに 1 時間攪拌した後、室温で 2 時間攪拌した。析出物を濾取し、これをアセトンで十分に洗浄後、乾燥
5 して α -トリフェニルメチルアミノ- ϵ -カプロラクタム 330 g を得た。 融点 240 ~ 241 °C

(2) 工程 2 : 上記生成物 100 g とヨードエタン 65 g のジメチルホルムアミド 500 ml 溶液に、60% 水素化ナトリウム 12 g を室温で攪拌しながら徐々に加え、同条件下で 4 時間攪拌した後、氷水中に注いだ。反応液をジエチルエーテルで抽出し、抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で濃縮した。得られた結晶を濾取し、乾燥して 1-エチル-3-トリフェニルメチルアミノ-1H-ヘキサヒドロアゼピン-2-オン 88 g を得た。
10 融点 120 ~ 121 °C

(3) 工程 3' : 水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムの 70% トルエン溶液 180 g にトルエン 800 ml を加え、これに上記生成物 83 g を氷冷下で攪拌しながら加え、同条件下で 1 時間攪拌した後、室温でさらに 2 時間攪拌した。反応液に氷冷下、水と 48% 水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、有機層を分取した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。得られた油状の残渣をエタノールで結晶化させた後、結晶を濾取
20 し、乾燥して 1-エチル-3-トリフェニルメチルアミノ-1H-ヘキサヒドロアゼピン 65g を得た。 融点 85 ~ 86 °C

(4) 工程 4 : 上記生成物 134 g のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液に 10% 塩酸 500 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで洗浄し、次いで水層に過剰の炭酸カリウムを加えた後、クロロホルムで抽出した。抽出液を
25 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して目的物 48 g を油状物として得た。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 1.04 (3H, t, J=7.5Hz), 1.3-1.9 (8H, m), 2.42 (1H, dd, J=13.5Hz, 6.9Hz), 2.5-2.6 (4H, m), 2.70 (1H, dd, J=13.5, J=3.5Hz), 2.98 (1H, m).

実施例 21 (スキーム1による反応)

(S)-3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピンの製造:

- 実施例20(1)における α -アミノ- ϵ -カプロラクタムの代わりに(S)- α -アミノ- ϵ -カプロラクタムを用い、実施例20と同様に反応・処理して
- 5 目的物を油状物として得た。

実施例 22 (スキーム1による反応)

3-アミノ-1-シクロプロピルメチル-1H-ヘキサヒドロアゼピンの製造:

- 実施例18(1)における(R)- α -トリフェニルメチルアミノ- ϵ -カ
- 10 プロラクタムの代わりに α -トリフェニルメチルアミノ- ϵ -カプロラクタムを用い、実施例18と同様に反応・処理して目的物を油状物として得た。

実施例 23 (スキーム2による反応)

3-アミノ-1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシンの製造:

- (1) 工程1: 2-アザシクロオクタン 27 g とヨードエタン 50 g のテト
- 15 ラヒドロフラン 250 ml 溶液に、60%水素化ナトリウム 10 g を氷冷下で攪拌しながら徐々に加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した後、氷水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(100:1)で溶出・精製して1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシ
- 20 ン-2-オン 36 g を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm): 1.15 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.4-1.7 (6H, m), 1.82 (2H, m), 2.48 (2H, m), 3.38 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.47 (2H, m).

- (2) 工程2: 上記生成物 25 g のクロロホルム 200 ml 溶液に、五塩化リン 34 g を氷冷下で攪拌しながら徐々に加え、同条件下で30分間攪拌した。この混合
- 25 液にヨウ素 0.4 g を氷冷下で攪拌しながら加え、次いで臭素 25 g を同条件下でゆっくり滴下した後、2時間加熱還流した。溶媒を減圧で留去し、残渣を酢酸エチルに溶解後、水、チオ硫酸ナトリウム水溶液で順に洗浄した。酢酸エチル溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、 n -ヘキサン-酢酸エチル(4:1)で溶出・精

製し、得られた結晶をn-ヘキサンから再結晶して3-ブロモ-1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシン-2-オンと3-クロロ-1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシン-2-オンの混合物 10 g を得た。

- (3) 工程3 : 上記混合物 10 g、アジ化ナトリウム 12 g とヨウ化ナトリウム 2.0 g のジメチルホルムアミド 100 ml 溶液を80℃で一晩攪拌した後、氷水に
5 あけ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル (1 : 1) で溶出・精製して3-アジド-1-エチル-1H-ヘプタヒドロアゾシン-2-オン 4.8 g を油状物として得た。
- 10 ¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm): 1.18 (3H, t, J=7Hz), 1.5-1.8 (6H, m), 2.2 (2H, m), 3.08 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.53 (1H, m), 3.76 (1H, m), 4.0 (1H, dd, J=10.5Hz, J=5.6Hz).

- (4) 工程4 : 水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムの 70 %トルエン溶液 36.4 g にトルエン 100 ml を加え、これに上記生成物 4.8 g を氷冷下攪拌しながらゆっくり加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水と
15 48%水酸化ナトリウム水溶液を氷冷下で攪拌しながらゆっくり加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して目的物 3.8 g を油状物として得た。

実施例 24 (スキーム3による反応)

- 20 3-アミノ-1-エチル-1H-オクタヒドロアゾニンの製造:

- (1) 2-アザシクロノナノン 17 g とヨードエタン 29 g の1, 2-ジメトキシエタン 200 ml 溶液に、60%水素化ナトリウム 6.0 g を室温で攪拌しながら徐々に加え、同条件下で4時間攪拌した後、水を加えてクロロホルムで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去し、
25 1-エチル-1H-オクタヒドロアゾニン-2-オン 20 g を油状物として得た。

(2) 工程1 : 上記生成物 20gのテトラヒドロフラン 200 ml 溶液に2 Mリチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン 78 ml 溶液を氷冷下に滴下し、1時間攪拌した。反応液をドライアイス中に注ぎ、得られた混合液を水で希釈し、

これを酢酸エチルで洗浄した。水層を濃塩酸で酸性とした後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して3-カルボキシ-1-エチル-1H-オクタヒドロアゾニン-2-オン 14 g を得た。

- 5 融点 109 ~110 °C (ジエチルエーテル-n-ヘキサンから再結晶)

- (3) 工程2: 上記生成物 12 g のアセトン 100 ml 溶液に水 12 ml、トリエチルアミン 7.0 ml を加えた。この混合液に、氷冷下、クロロ炭酸エチル 8.0 g のアセトン溶液 30 ml を滴下し、30分間攪拌後、さらにアジ化ナトリウム 6.1 g の水溶液約 30 ml を滴下し、1.5 時間攪拌した。反応混合物を氷水にかけ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣にトルエン 200 ml を加え、70°C で加熱攪拌し、発泡が止まった時点で、100 °C まで温度を上げ、2 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、残渣に20%塩酸 120 ml を氷冷下に攪拌しながら加え、1.5 時間還流した。反応混合物を酢酸エチルで洗浄し、水層を過剰の炭酸カリウムでアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して3-アミノ-1-エチル-1H-オクタヒドロアゾニン-2-オン 8.5 g を油状物として得た。
- 10
- 15

- (4) 工程3: 上記生成物 8.5 g のクロロホルム 100 ml 溶液にトリエチルアミン 7.0 ml を加え、氷冷下、クロロトリフェニルメタン 14 g を少しずつ加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-n-ヘキサン (1:10) で溶出・精製して3-トリフェニルメチルアミノ-1-エチル-1H-オクタヒドロアゾニン-2-オン 14 g を固体として得た。融点 160 ~162 °C (n-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)
- 20
- 25

(5) 工程4: 水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムの70%トルエン溶液 30 g にトルエン 100 ml を加え、これに上記生成物 14 g を氷冷下攪拌しながらゆっくり加えた後、室温で一昼夜攪拌した。冷後、反応液に2N水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、さらに48%水酸化ナトリウム水溶液

を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-*n*-ヘキサン（1：10）で溶出・精製して3-トリフェニルメチルアミノ-1-エチル-1*H*-オクタヒドロアゾニン

5 13 g を得た。

（6）工程 5： 上記生成物 13 g のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液に10%塩酸 45 mlを加え、室温で5時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで洗浄し、水層を過剰の炭酸カリウムでアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去して目的物 5.0 gを油状

10 物として得た。

参考例 1（スキーム4の工程1による反応）

4-クロロ-N-（1-エチル-1*H*-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル）-2-メトキシ-5-ニトロベンズアミドの製造：

4-クロロ-2-メトキシ-5-ニトロ安息香酸 14.7 g、クロロホルム 300
15 ml及びジメチルホルムアミド 1 ml の懸濁液に塩化チオニル22.7 gを加え、1時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧で留去し、残渣を塩化メチレン 200 mlに溶解した。これに氷冷下、トリエチルアミン12.9 gと3-アミノ-1-エチル-1*H*-ヘキサヒドロアゼピン 9.0 gを加えた後、室温で15時間攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧で
20 留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール（9：1）で溶出・精製して目的物 9.8 gを固形物として得た。

参考例 2（スキーム4の工程1による反応）

（R）-4-クロロ-N-（1-エチル-1*H*-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル）-2-メトキシ-5-ニトロベンズアミドの製造：

25 （R）-3-アミノ-1-エチル-1*H*-ヘキサヒドロアゼピンを用い、参考例1と同様に反応・処理して目的物を固形物として得た。

参考例 3（スキーム4の工程1による反応）

（S）-4-クロロ-N-（1-エチル-1*H*-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル）-2-メトキシ-5-ニトロベンズアミドの製造：

(S) - 3 - アミノ - 1 - エチル - 1 H - ヘキサヒドロアゼピンを用い、参考例 1 と同様に反応・処理して目的物を固形物として得た。

参考例 4 (スキーム 4 の工程 2 及び工程 3 による反応)

5 5 - アミノ - N - (1 - エチル - 1 H - ヘキサヒドロアゼピン - 3 - イル) - 2 - メトキシ - 4 - メチルアミノベンズアミドの製造:

(1) 工程 2: 4 - クロロ - N - (1 - エチル - 1 H - ヘキサヒドロアゼピン - 3 - イル) - 2 - メトキシ - 5 - ニトロベンズアミド 4.9 g のエタノール 100 ml 溶液に、30% メチルアミンエタノール溶液 50 ml を加え、1.5 時間加熱還流した。溶媒を減圧で留去後、残渣に水を加え、結晶を濾取した。結晶を水で洗浄し、乾燥して N - (1 - エチル - 1 H - ヘキサヒドロアゼピン - 3 - イル) - 2 - 10 メトキシ - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロベンズアミド 3.6 g を得た。

(2) 工程 3: 上記生成物 3.3 g を 20% 含水メタノール 200 ml に溶解した後、10% パラジウム炭素を加え、常圧、室温で接触還元を行った。理論量の水素が吸収された後、パラジウム炭素を濾去し、濾液中のメタノールを減圧で留去して目的物を含む水溶液を得た。
15

参考例 5 (スキーム 4 の工程 2 及び工程 3 による反応)

(R) - 5 - アミノ - N - (1 - エチル - 1 H - ヘキサヒドロアゼピン - 3 - イル) - 2 - メトキシ - 4 - メチルアミノベンズアミドの製造:

(1) 工程 2: (R) - 4 - クロロ - N - (1 - エチル - 1 H - ヘキサヒドロアゼピン - 3 - イル) - 2 - メトキシ - 5 - ニトロベンズアミド 56.8 g のエタノール 600 ml 溶液に、40% メチルアミン水溶液 300 ml を加え、2 時間加熱還流した。溶媒を減圧で留去後、析出した結晶を濾取した。結晶を水で洗浄し、乾燥して (R) - N - (1 - エチル - 1 H - ヘキサヒドロアゼピン - 3 - イル) - 2 - 20 メトキシ - 4 - メチルアミノ - 5 - ニトロベンズアミド 32 g を得た。

(2) 工程 3: 上記生成物 33.2 g にメタノール 200 ml、水 400 ml、酢酸 80 ml を及び 10% パラジウム炭素 2.0 g を加え、常圧、室温で接触還元を行った。理論量の水素が吸収された後、パラジウム炭素を濾去し、濾液中のメタノールを減圧で留去して目的物を含む酢酸水溶液を得た。
25

参考例 6 ~ 8 (スキーム 4 の工程 2 及び工程 3 による反応)

4-置換アミノ-5-アミノ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-2-メトキシベンズアミド又はその光学異性体の製造:

目的物と同じ立体配置を有する4-クロロ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-2-メトキシ-5-ニトロベンズアミドと対応するアミン類を用い、参考例5と同様に反応・処理して、表7で表される化合物の水溶液を得た。

10

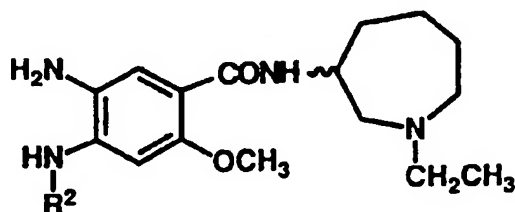


表7

15

参考例	立体配置	R ²
6	S	Me
7	RS	Et
8	R	Et

参考例 9 (スキーム4の工程2及び工程3による反応)

20 5-アミノ-4-ベンジルアミノ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-2-メトキシベンズアミドの製造:

(1) 工程2: 4-クロロ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-2-メトキシ-5-ニトロベンズアミド 2.0 gのエタノール 50 ml溶液に、ベンジルアミン 6.0 gを加え、22時間加熱還流した。溶媒を減圧で留去後、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、
25 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(12:1)で溶出・精製して4-ベンジルアミノ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-2-メトキシ-5-ニトロベンズアミド 2.4 gを固形物として得た。

(2) 工程 3 : 上記生成物 1.6 g に濃塩酸 6 ml とエタノール 3 ml を加え、さらに塩化第一スズ・2水和物 2.6 g のエタノール 3 ml 溶液を加え、80℃で1時間攪拌した。反応終了後、エタノールを減圧で留去して目的物を含む塩酸水溶液を得た。

5 参考例 10

6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸(式(III)においてR^{2*}がメチル基である化合物)の製造:

(1) 参考例1における3-アミノ-1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピンの代わりにプロピルアミンを用い、参考例1と同様に反応・処理し、4-クロ
10 ロー-2-メトキシ-5-ニトロ-N-(1-プロピル)ベンズアミドを固体として得た。(2) 参考例4(1)における4-クロロ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-2-メトキシ-5-ニトロベンズアミドの代わりに上記生成物を用い、参考例4と同様に反応・処理し、5-アミノ-2-メトキシ-4-メチルアミノ-N-(1-プロピル)ベンズアミドを固体とし
15 て得た。

(3) 実施例1における5-アミノ-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-2-メトキシ-4-メチルアミノベンズアミドの代わりに上記生成物を用い、実施例1と同様に反応・処理し、6-メトキシ-1-メチル-N-(1-プロピル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミドを
20 固体として得た。

(4) 上記生成物 6.9 g 及び濃塩酸 100 ml の混合物を5.5時間加熱還流した。反応液を冷却後、減圧で濃縮し、析出する結晶を濾取し、これを水洗した後、乾燥して目的物 3.2 g を得た。

製剤例 1

25 錠剤の製造 (1000錠あたり)

(R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド(化合物2) 5 g
乳糖 80 g

- | | | |
|---|----------------|-------|
| | トウモロコシデンプン | 30 g |
| | 結晶セルロース | 25 g |
| | ヒドロキシプロピルセルロース | 3 g |
| | 軽質無水ケイ酸 | 0.7 g |
| 5 | ステアリン酸マグネシウム | 1.3 g |
- 上記成分を常法により混合、造粒した後、1錠あたり145 mgで打錠、1000錠を

製する。

製剤例 2

カプセル剤の製造 (1000カプセルあたり)

- | | | |
|----|---|-------|
| 10 | (R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド・3/2フマル酸塩 (化合物7b) | 10 g |
| | 乳糖 | 160 g |
| | トウモロコシデンプン | 22 g |
| 15 | ヒドロキシプロピルセルロース | 3.5 g |
| | 軽質無水ケイ酸 | 1.8 g |
| | ステアリン酸マグネシウム | 2.7 g |

常法により、上記成分を混合造粒し、1000カプセルに充填する。

製剤例 3

20 散剤の製造

- | | | |
|----|---|-------|
| | (R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド・3/2フマル酸塩 (化合物7b) | 10 g |
| | 乳糖 | 960 g |
| 25 | ヒドロキシプロピルセルロース | 25 g |
| | 軽質無水ケイ酸 | 5 g |

常法により、上記成分を混合した後、散剤に製する。

製剤例 4注射剤の製造 (1000 アンプルあたり)

- (R) - N - (1 - エチル - 1 H - ヘキサヒドロアゼピン - 3 - イル)
 - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 -
- 5 カルボキサミド・3/2 フマル酸塩 (化合物 7 b) . . . 10 g
 ソルビトール 100 g
 注射用水 適量

全量 2000 ml

- 10 (R) - N - (1 - エチル - 1 H - ヘキサヒドロアゼピン - 3 - イル) - 6 -
 メトキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - カルボキサミド・3/2 フマル酸塩
 及びソルビトールを注射用水の一部に溶解した後、残りの注射用水を加えて全量
 調製する。この溶液をメンブランフィルター (0.22 μ m) で濾過し、濾液を2 ml
 アンプル中に充填し、次いでこれを121 °Cで20分間滅菌する。

15

産業上の利用可能性

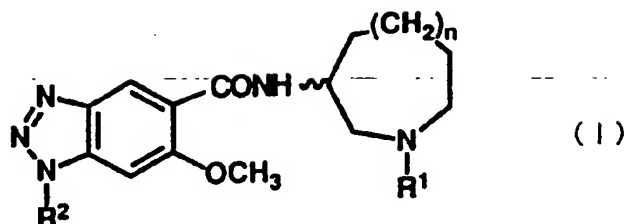
- 以上説明したように、式 (I) で表される本発明の化合物及びその薬理学的に
 許容される酸付加塩は、優れた制吐作用と消化管機能亢進作用を併有し、かつ中
 枢抑制作用が弱いので、消化管機能改善薬として各種の疾患、治療等に伴う種々
 20 の消化器機能異常の治療及び予防に用いることができる。式 (II) で表される本
 発明の中間体は、式 (I) において、R² が水素原子である化合物の合成中間体
 として、また式 (IVa) で表される本発明の中間体は、式 (I) において、立体配
 置がRである化合物の合成中間体として有用である。

25

請求の範囲

1. 下記式(1)、

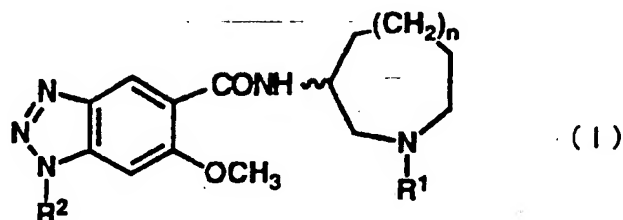
5



- 10 [式中、 R^1 はエチル基又はシクロプロピルメチル基を表し、
 R^2 は水素原子、メチル基又はエチル基を表し、
 n は1、2又は3であり、
波線(～)はそれが結合している炭素原子の立体配置がR S、R又はSであることを表す。]
- 15 で表される6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩。
2. 前記式(1)において、 R^1 がエチル基であり、 R^2 が水素原子又はメチル基である前記請求の範囲1による化合物。
3. 立体配置がRである前記請求の範囲1又は2による化合物。
- 20 4. 立体配置がR Sである前記請求の範囲1又は2による化合物。
5. (R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド又はその薬理学的に許容される酸付加塩。
6. N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド又はその薬理学的に許容される酸付加塩。
- 25 7. (R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド又はその薬理学的に許容される酸付加塩。

8. N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド又はその薬理的に許容される酸付加塩。

9. 下記式(1)、



10

[式中、R¹ はエチル基又はシクロプロピルメチル基を表し、

R² は水素原子、メチル基又はエチル基を表し、

n は1、2又は3であり、

波線(～)はそれが結合している炭素原子の立体配置がR S、R又はSであることを表す。]

15

で表される6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する医薬組成物。

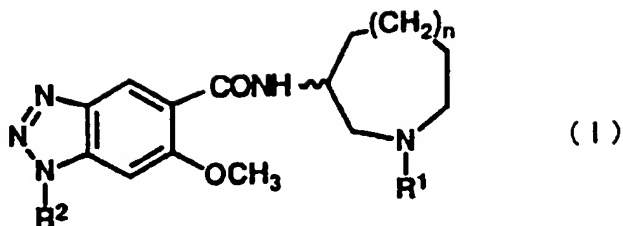
10. 上記式(1)の6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する

20 請求範囲9による制吐作用及び消化管機能亢進作用を有する医薬組成物。

11. (R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド又はその薬理的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する請求範囲9による制吐作用及び消化管機能亢進作用を有する医薬組成物。

25 12. (R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド又はその薬理的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する請求範囲9による制吐作用及び消化管機能亢進作用を有する医薬組成物。

13. 下記式(1)、



〔式中、 R^1 はエチル基又はシクロプロピルメチル基を表し、
 R^2 は水素原子、メチル基又はエチル基を表し、
 n は 1、2 又は 3 であり、

- 10 波線 (～) はそれが結合している炭素原子の立体配置が R 、 S 、 R 又は S であることを表す。〕

で表される 6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体又はその薬理的に許容される酸付加塩の有効量を、消化管機能低下に基づく食欲不振、悪心、嘔吐、腹部膨満感、上腹部不快感、腹痛、胸やけの症状を有す

- 15 る患者に投与することを特徴とする前記症状の治療方法。

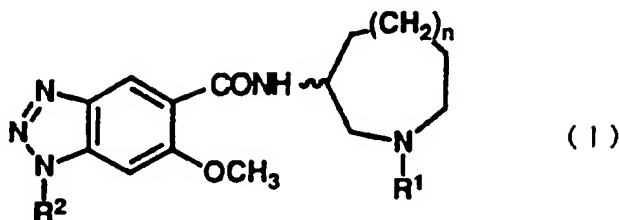
14. (R) - N - (1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル) - 6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド又はその薬理的に許容される酸付加塩を有効量を、消化管機能低下に基づく食欲不振、悪心、嘔吐、腹部膨満感、上腹部不快感、腹痛、胸やけの症状を有する患者に投与する

- 20 請求の範囲 13 による治療方法。

15. (R) - N - (1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル) - 6-メトキシ-1-エチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド又はその薬理的に許容される酸付加塩の有効量を、消化管機能低下に基づく食欲不振、悪心、嘔吐、腹部膨満感、上腹部不快感、腹痛、胸やけの症状を有する患

- 25 者に投与する請求の範囲 13 による治療方法。

16. 消化管機能低下に基づく食欲不振、悪心、嘔吐、腹部膨満感、上腹部不快感、腹痛、胸やけの症状を有する患者の治療に、下記式 (1)、



〔式中、R¹ はエチル基又はシクロプロピルメチル基を表し、
R² は水素原子、メチル基又はエチル基を表し、
n は 1、2 又は 3 であり、

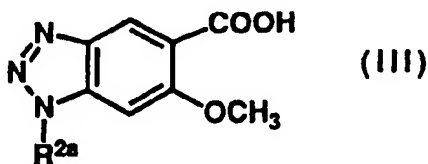
- 10 波線(～)はそれが結合している炭素原子の立体配置が R S、R 又は S であることを表す。〕

で表される 6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩の使用。

17. 消化管機能低下に基づく食欲不振、悪心、嘔吐、腹部膨満感、上腹部不快
15 感、腹痛、胸やけの症状を有する患者の治療に、(R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド又はその薬理学的に許容される酸付加塩の請求の範囲 16 による使用。

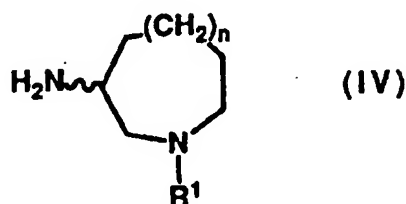
18. 消化管機能低下に基づく食欲不振、悪心、嘔吐、腹部膨満感、上腹部不快
20 感、腹痛、胸やけの症状を有する患者の治療に、(R)-N-(1-エチル-1H-ヘキサヒドロアゼピン-3-イル)-6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド又はその薬理学的に許容される酸付加塩の請求の範囲 16 による使用。

19. 下記式(III)、



(式中、 R^{2*} は水素原子、メチル基、エチル基又はアミノ基の保護基を表す。)
で表される化合物又はその反応性誘導体と、下記式(IV)、

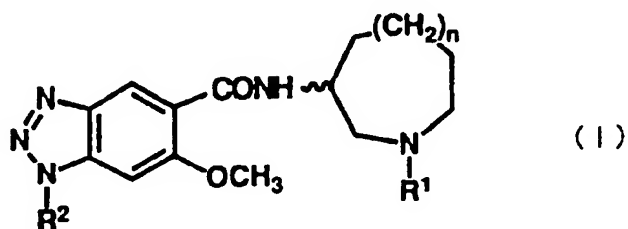
5



〔式中、 R^1 はエチル基又はシクロプロピルメチル基を表し、 n は1、2又は3
10 であり、波線(～)はそれが結合している炭素原子の立体配置がR S、R又はS
であることを表す。〕

で表される化合物とを反応させることにより、そしてこの場合式(III)において
 R^{2*} がアミノ基の保護基である化合物を用いた場合には、該生成物を加水分解又
は加水素分解により R^{2*} を水素原子に変換し、必要に応じてその薬理学的に許容
15 される酸付加塩に変換することを特徴とする、下記式(I)、

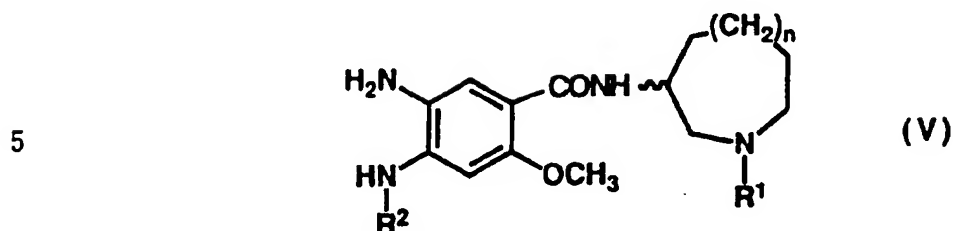
20



〔式中、 R^1 はエチル基又はシクロプロピルメチル基を表し、
 R^2 は水素原子、メチル基又はエチル基を表し、
 n は1、2又は3であり、
25 波線(～)はそれが結合している炭素原子の立体配置がR S、R又はSであるこ
とを表す。〕

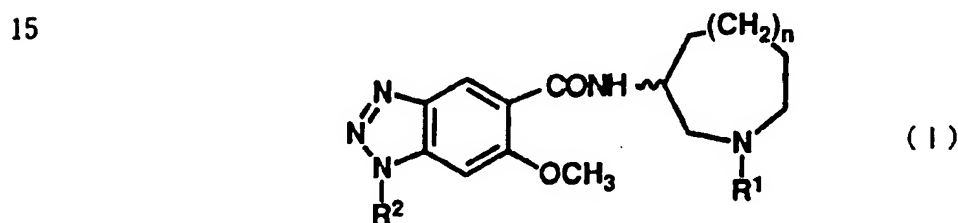
で表される6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導
体又はその薬理学的に許容される酸付加塩の製造方法。

20. 下記式 (V)、



10 [式中、 R^1 はエチル基又はシクロプロピルメチル基を表し、 R^2 は水素原子、メチル基又はエチル基を表し、 n は 1、2 又は 3 であり、波線 (～) はそれが結合している炭素原子の立体配置が RS 、 R 又は S であることを表す。]

で表される化合物をジアゾ化し、必要に応じてその薬理学的に許容される酸付加塩に変換することを特徴とする、下記式 (I)、

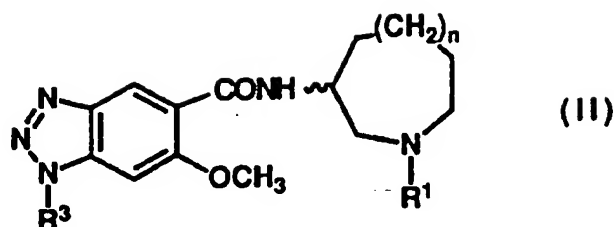


20 [式中、 R^1 はエチル基又はシクロプロピルメチル基を表し、 R^2 は水素原子、メチル基又はエチル基を表し、 n は 1、2 又は 3 であり、波線 (～) はそれが結合している炭素原子の立体配置が RS 、 R 又は S であることを表す。]

25 で表される 6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩の製造方法。

21. 下記式 (II)、

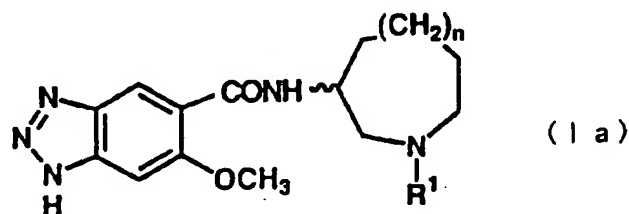
5



〔式中、R¹ はエチル基又はシクロプロピルメチル基を表し、R³ はアミノ基の保護基を表し、n は 1、2 又は 3 であり、波線 (～) はそれが結合している炭素
10 原子の立体配置が R S、R 又は S であることを表す。〕

で表される化合物を加水素分解又は加水分解し、必要に応じてその薬理学的に許容される酸付加塩に変換することを特徴とする、下記式 (I a)、

15



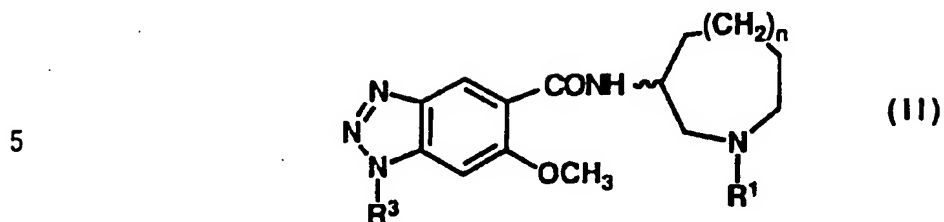
〔式中、R¹ はエチル基又はシクロプロピルメチル基を表し、
20 n は 1、2 又は 3 であり、

波線 (～) はそれが結合している炭素原子の立体配置が R S、R 又は S であることを表す。〕

で表される 6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩の製造方法。

25

22. 下記式 (II)、



[式中、R¹ はエチル基又はシクロプロピルメチル基を表し、

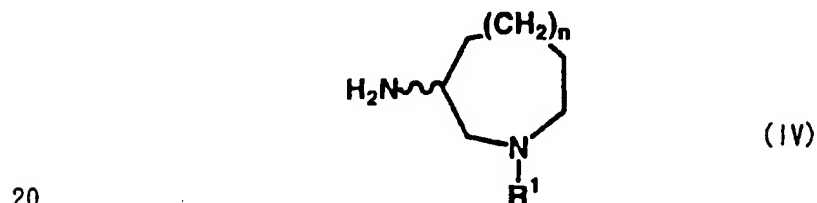
R³ はアミノ基の保護基を表し、

10 n は 1、2 又は 3 であり、

波線 (～) はそれが結合している炭素原子の立体配置が R S、R 又は S であることを表す。]

で表される 6-メトキシ-1H-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド誘導体又はその酸付加塩。

15 23. 下記式 (IV)、



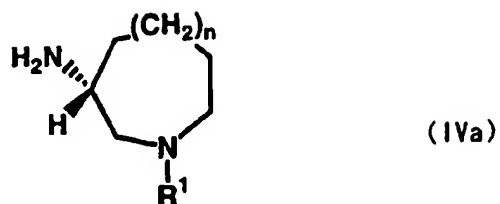
[式中、R¹ はエチル基又はシクロプロピルメチル基を表し、

n は 1、2 又は 3 であり、

波線 (～) はそれが結合している炭素原子の立体配置が R S、R 又は S であることを表す。]

で表される 3-アミノアザシクロアルカン誘導体又はその酸付加塩。

24. 下記式 (IVa)、

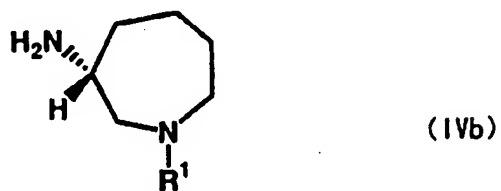


5

(式中、 R^1 はエチル基又はシクロプロピルメチル基を表し、
 n は 1、2 又は 3 を表す。)

で表される (R) - 3 - アミノアザシクロアルカン誘導体又はその酸付加塩。

10 25. 下記式 (IVb)、



15

(式中、 R^1 はエチル基又はシクロプロピルメチル基を表す。)

で表される (R) - 3 - アミノ - 1 H - ヘキサヒドロアゼピン誘導体又はその酸
 付加塩。

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02310

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D403/12, A61K31/55, 31/41

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D403/12, A61K31/55, 31/41

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 52-100473, A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), August 23, 1977 (23. 08. 77), Claim (Family: none)	1 - 12, 19 - 25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

December 25, 1995 (25. 12. 95)

Date of mailing of the international search report

January 30, 1996 (30. 01. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/02310

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13 - 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 13 to 18 fall under the category of methods for
treatment of the human or animal body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such
an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all
searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment
of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is
restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D403/12, A61K31/55, 31/41

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D403/12, A61K31/55, 31/41

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ON LINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP. 52-100473, A (山之内製薬株式会社), 23. 8月. 1977 (23. 08. 77), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-12, 19-25

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 12. 95

国際調査報告の発送日

30.01.96

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

池田正人

⑩

4 C 7 6 0 2

電話番号 03-3581-1101 内線

3454

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 13-18 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、

人又は動物の治療による処置方法に該当する。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。